CAHIERS DES ECN

Collection sous la direction de G. Perlemuter, D. Montani, L. Perlemuter

Médecine légale
Médecine du travail

M. Coffy

Pharmacologie

M. Bardou, F. Goirand, F. Lirussi



ECN +++

- Le cours synthétique
- Les sujets tombés depuis 10 ans
- Les liens transversaux
- Les zéros aux questions
- Les fiches *Dernier tour*





Collection sous la direction de

Gabriel PERLEMUTER
Professeur des universités
Praticien hospitalier

David MONTANI
Chef de clinique des universités
Assistant hospitalier

Léon PERLEMUTER
Professeur des universités

Médecine légale Médecine du travail Pharmacologie

Maud COFFY
Interne en médecine du travail et médecine légale des hôpitaux de Paris

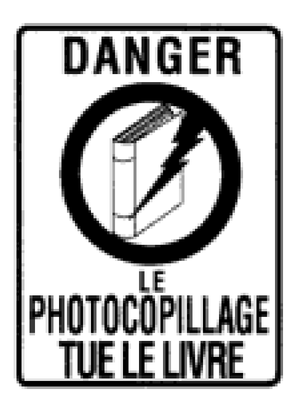
Marc BARDOU
Professeur des universités, praticien hospitalier, unité de pharmacologie clinique, centre d'investigations cliniques, CHU de Dijon

Françoise GOIRAND
Maître de conférence des universités, praticien hospitalier, laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU de Dijon

Frédéric LIRUSSI
Praticien hospitalier, laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU de Dijon







Maquette intérieure de Pascal Plottier

Avertissement
Les DCI sont en caractères droits minuscules.
Les marques déposées sont en caractères italiques, commençant par une majuscule.

ISBN : 978-2-294-05604-8

Elsevier Masson S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

Table des matières

Médecine légale
Médecine du travail

Pharmacologie

Abréviations

ACTH	hormone corticotrope (corticostimuline)
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALA	acide delta-aminolévulinique
ALAU	acide delta-amino-lévulinique urinaire
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	acide adénosine-monophosphorique
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANDEM	Agence nationale pour le développement de l'évaluation en médecine
ARACT	Agence régionale de l'amélioration des conditions de travail
AS	anti-inflammatoires stéroïdiens
AT III	antithrombine III
AT	accident du travail
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
BCG	bacille de Calmette et Guérin
BEH	*Bulletin épidémiologique hebdomadaire*
BPCO	broncho-pneumopathie chronique obstructive
BPM	*Business Process Management*
CADA	Commission d'accès aux documents administratifs
CBG	*Cortisol Binding Globulin*
CERFA	Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COTOREP	Commission d'orientation et de reclassement professionnel
COX	cyclo-oxygénase
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPK	créatine-phosphokinase
CRAM	Centre régional d'assurance maladie
CRCI	Commission régionale de conciliation et d'indemnisation
CRH	*cortico releasing hormone*
CRP	protéine C réactive
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CYP	cytochrome P450
CYP3A4	cytochrome P450 3A4
DCI	dénomination commune internationale
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DMP	dossier médical personnalisé
DMT	dose maximale tolérée
EBM	*Evidence based medicine*
ECBU	examen cyto-bactériologique des urines
EEG	électro-encéphalogramme
EFR	exploration fonctionnelle respiratoire
EI	événement indésirable
ELISA	méthode immuno-enzymatique
EVA	échelle visuelle analogique

FIVA	Fonds d'indemnisation de victimes de l'amiante
GPIIb/IIIa	glycoprotéine IIb/IIIa
GR	globules rouges
HAS	Haute autorité de santé
Hb	hémoglobine
HBPM	héparines de bas poids moléculaire
HDT	hospitalisation à la demande d'un tiers
HHV8	*Human Herpesvirus 8*
HLA	*Human Leukocyte Antigens* (systèmes antigéniques portés notamment par les leucocytes)
HNF	héparines non fractionnées
HO	hospitalisation d'office
HTA	hypertension artérielle
IBE	indice biologique d'exposition
IDM	infarctus du myocarde
IDR	intra-dermo réaction (à la tuberculine)
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgG	immunoglobuline G
IkB	protéine inhibitrice KB
IL-10	interleukine
IM	insuffisance mitrale
IMAO	inhibiteurs de la mono-amine oxydase
INR	*International Normalized Ratio*
INRETS	Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité
INRS	Institut national de recherche et sécurité
IPP	incapacité permanente partielle
IPRP	intervenant en prévention des risques professionnels
IRA	insuffisance rénale aiguë
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
ISI	*International Standardized Index*
IST	infection sexuellement transmissible
ITT	analyse en intention de traiter
ITT	incapacité totale de travail
IV	intraveineux
IVG	interruption volontaire de grossesse
LP	libération prolongée
MB	métabolisme de base
MP	maladie professionnelle
NFS	numération formule sanguine
nGRE	élément de réponse aux gluco-corticoïdes négatifs
NK1	neurobinine 1
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONIAM	Organisme national pour l'indemnisation des accidents médicaux
OPPBTP	Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics
OTC	*over the counter* = au-delà du comptoir
PA	phosphatases alcalines
PCA	*patient autocontrolled analgesia*
PDF	produits de dégradation de la fibrine
PG	prostaglandines
PNN	polynucléaires neutrophiles
RA	régime agricole
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RG	régime général
rt-PA	activateur tissulaire du plasminogène recombinant
SC	sous-cutané
SFAR	Société française d'anesthésie et réanimation
SFED	Société française d'endoscopie digestive
SME	services de médecine d'entreprise
SMIE	services de médecine interentreprises
SMR	surveillance médicale renforcée
SNC	système nerveux central
SRSA	*Slow Releasing Substance of Anaphylaxis*
TCA	temps de céphaline activée
TCK	temps de céphaline kaolin

Ticlid	ticlopidine
TIH	thrombopénies induites à l'héparine
TP	taux de prothrombine
TQ	temps de Quick
tPa-TNK	tenecteplase activateur tissulaire du plasminogène modifié sur les domaines T, N et K
TX	thromboxanes
UI	unité internationale
UV	ultra-violet
VGM	volume globulaire moyen
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VME	valeur maximale d'exposition
VS	vitesse de sédimentation
Xa	facteur X activé
ZPP	protoporphyrine zinc

Médecine légale
Médecine du travail

Maud Coffy

ITEM 6

Dossier médical
Information du malade
Secret médical

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Créer un dossier médical répondant aux recommandations des bonnes pratiques et savoir transmettre à un confrère une information adéquate.
- Expliquer les droits à l'information et au secret médical du patient.
- Délivrer aux patients une information claire et compréhensible.
- Préciser la notion de consentement éclairé et sa formalisation.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 2 La méthodologie de la recherche clinique.

ITEM 7 Éthique et déontologie médicale : droits du malade ; problèmes liés au diagnostic, au respect de la personne et à la mort.

ITEM 8 Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation.

ITEM 10 Responsabilités médicale pénale, civile, administrative et disciplinaire.

ITEM 28 Interruption volontaire de grossesse.

ITEM 30 Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques.

ITEM 127 Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations.

Sujet tombé au concours de l'Internat : 2000



2000 : respect du secret professionnel opposable aux proches du patient même en cas de danger chez un majeur capable. Dérogations facultatives au secret professionnel. Signalement de maltraitance sur mineurs auprès des instances judiciaires, administratives et médicales ITEM 37.

CONSENSUS 

- Accès aux informations concernant la santé d'une personne. Modalités pratiques et accompagnement – Recommandations pour la pratique clinique. HAS, service des recommandations professionnelles, décembre 2005, http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/HAS/Acces_Info_sante.pdf.

• Information des patients – Recommandations destinées aux médecins. ANAES, service des recommandations et références professionnelles, mars 2000, http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/HAS/Information_patients_recommandations.pdf.

POUR COMPRENDRE...

- Le contrat réalisé entre le médecin et le malade est un contrat moral qui engage des devoirs et des droits des deux parties. Le médecin a une obligation de moyens et de soins, le malade a une obligation de suivre les prescriptions du médecin et de les honorer.
- La transparence et la confiance sont des éléments primordiaux au maintien de ce contrat. Pour cela la législation évolue et en août 2003 les conditions d'obtention du dossier médical changent, afin d'améliorer les relations médecin/malade. La loi Kouchner du 4 mars 2002 est à l'origine de ces mesures. Cette loi appuie plus fortement sur le devoir des médecins à l'information et à la clarté.
- Par ailleurs, le patient n'est plus un cas clinique à résoudre mais une personne impliquée dans sa prise en charge à qui le médecin doit fournir le maximum d'informations claires et précises. Cette information est à la charge du médecin qui devra prouver qu'elle a été faite devant les tribunaux en cas de litiges. Elle est aussi l'élément essentiel avant d'obtenir le consentement du malade, indispensable aux soins.
- Admis dans l'intimité physique et psychique du patient, le médecin doit faire preuve de tact et de discrétion à son égard. Le secret professionnel le lie de manière définitive dans l'intérêt du patient et sa rupture est punie pénalement.

I. DOSSIER MÉDICAL

- Quasiment inexistant auparavant, il répond à des critères très précis définis par la loi du 4 mars 2002 ITEM 7.
- Il peut être sous format papier ou informatisé. L'article 1316-3 du Code civil précise que l'écrit sur support électronique a même force probante que l'écrit sur support papier. Cependant la déclaration de ces données doit être faite obligatoirement auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Enfin, un patient peut refuser le traitement automatique de ces données.
- En parallèle, le « dossier médical personnalisé » (DMP) est un projet de loi issu de la réforme de l'assurance maladie en août 2004. Il est destiné à être partagé par tous les acteurs de soins.

■ La composition et les modalités d'accès du dossier médical sont précisées dans la loi du 4 mars 2002.

■ Il est constitué pour <u>chaque patient hospitalisé</u> dans un établissement public ou privé .

A. Documents

■ Les informations formalisées recueillies lors des consultations externes dispensées dans l'établissement, lors de l'accueil au service des urgences ou au moment de l'admission et au cours du séjour hospitalier, et notamment :

– la lettre du médecin qui est à l'origine de la consultation ou de l'admission ;

– les motifs d'hospitalisation ;

– la recherche d'antécédents et de facteurs de risques ;

– les conclusions de l'évaluation clinique initiale ;

– le type de prise en charge prévu et les prescriptions effectuées à l'entrée ;

– la nature des soins dispensés et les prescriptions établies lors de la consultation externe ou du passage aux urgences.

– les informations relatives à la prise en charge en cours d'hospitalisation : état clinique, soins reçus, examens paracliniques, notamment d'imagerie ;

– les informations sur la démarche médicale, adoptée dans les conditions prévues à l'article L. 1111-4 du Code de la santé publique. Il est conseillé de noter dans le dossier que cette information a bien été donnée par une phrase ou un dessin ;

– le dossier d'anesthésie ;

– le compte rendu opératoire ou d'accouchement ;

– le consentement écrit du patient pour les situations où ce consentement est requis sous cette forme par voie légale ou réglementaire (*cf.* consentement p. 8) ;

– la mention des actes transfusionnels pratiqués sur le patient et, le cas échéant, copie de la fiche d'incident transfusionnel mentionnée au deuxième alinéa de l'article R. 1221-40 du Code de la santé publique ;

– les éléments relatifs à la prescription médicale, à son exécution et aux examens complémentaires ;

– le dossier de soins infirmiers ou, à défaut, les informations relatives aux soins infirmiers ;

– les informations relatives aux soins dispensés par les autres professionnels de santé ;

– les correspondances échangées entre professionnels de santé.

■ Les informations formalisées établies à la fin du séjour. Elles comportent notamment :

– compte rendu d'hospitalisation et lettre rédigée à l'occasion de la sortie. Le compte rendu devant être rédigé dans les huit jours suivant la sortie ;
– prescription de sortie et doubles d'ordonnance de sortie ;
– modalités de sortie (domicile, autres structures) ;
– fiche de liaison infirmière.

B. Modalités d'accès

▪ La communication du dossier est une obligation pour les établissements de soins.

▪ Après chaque hospitalisation, les copies des documents indispensables à la continuité des soins sont délivrées au patient, ou un compte rendu est envoyé au praticien de son choix dans un délai de huit jours.

▪ La loi a prévu un accès par le patient lui-même sans l'intervention d'un médecin intermédiaire et encadre cette demande dans le temps.

▪ La demande peut être faite par le patient, par son représentant légal, par ses ayants droit sous réserve du respect du secret professionnel, et par le médecin qui a demandé l'hospitalisation.

▪ La demande est adressée au directeur de l'hôpital, au professionnel de santé ou à l'hébergeur des données par lettre recommandée.

▪ L'identité du demandeur doit être vérifiée par le destinataire de la demande.

▪ La communication du dossier doit être faite dans les huit jours suivant la demande et après un délai de 48 heures minimum. Pour les dossiers de plus de cinq ans, le délai est porté à deux mois.

▪ La consultation se fait sur place, ou des copies peuvent être envoyées à la charge du demandeur. Le demandeur doit être informé de la possibilité d'avoir un accompagnement médical, mis en place par l'établissement.

C. Cas particuliers

▪ Quand des informations risquent d'affecter le patient, un intermédiaire peut être demandé, que le patient peut refuser.

▪ Pour les mineurs, le dossier peut être consulté par les titulaires de l'autorité parentale, mais le mineur peut s'y opposer et le médecin fait mention écrite de ce refus ITEMS 27, 28.

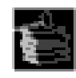
▪ Pour les patients hospitalisés sous contrainte, le médecin peut demander la présence d'un confrère et en informe le demandeur. En cas de refus de la part du patient, le médecin saisit une commission départementale des hospitalisations psychiatriques. La décision de cette commission s'impose au demandeur et au médecin.

▪ Si un médecin refuse de délivrer le dossier aux ayants droit de son patient, il doit toutefois réaliser un certificat leur permettant de faire valoir leurs droits.

D. Litiges

■ En cas de refus ou de non réponse, le patient peut saisir la Commission d'accès aux documents administratifs (CADA) :
- – la Commission a un mois pour formuler son avis à l'établissement ;
- – l'hôpital a un mois pour informer la CADA des suites qu'il compte donner à cette demande ;
- – en cas de refus réitéré, le patient peut saisir le tribunal administratif deux mois après la saisie de la CADA.

■ Dans chaque établissement de soins public ou privé une commission des relations entre les usagers et l'établissement est présente, veille au respect des droits des usagers et les aide dans leurs démarches ITEM 7.



■ Toutes ces données sont décrites dans les recommandations de la HAS sur l'accès aux informations concernant la santé d'une personne (décembre 2005).

II. INFORMATION DU MALADE

■ Tout médecin a un devoir d'information et c'est à lui de faire la preuve qu'il a bien informé son patient. Ce devoir est précisé dans le Code de déontologie (article 35).

■ Cette information doit être claire, simple, intelligible, loyale et adaptée au patient.

■ Elle est le préambule au consentement du malade, qui est indispensable avant de dispenser les soins nécessaires ITEM 167.

A. Information médicale

■ Cette information comporte le diagnostic, les investigations à réaliser, les soins, leurs risques. Il s'agit de renseigner des risques fréquents ou graves normalement prévisibles. Le médecin doit tenir compte de la personnalité de son patient et doit veiller à la bonne compréhension de l'information (article 35 du Code de déontologie).

■ Cette information est orale, la preuve écrite n'est pas indispensable. Inversement, une information écrite ne dispense pas d'une information orale. Une preuve écrite est nécessaire pour certains actes, notamment quand elle nécessite un consentement écrit. Cependant, il est conseillé de laisser une trace de cette information (dessin, phrase, etc.).

■ Lorsque plusieurs médecins assurent les soins auprès du malade, ils s'informent mutuellement et veillent chacun à l'information du patient (article 64 du Code de déontologie).

■ Le médecin est cependant délivré de ce devoir pour :
- – les urgences absolues ;
- – l'impossibilité d'informer le malade (coma, démence) ;

– le refus du patient d'être informé ;

– dans l'intérêt du patient, le médecin peut le tenir dans l'ignorance du diagnostic ou du pronostic grave sauf quand l'affection expose d'autres personnes à un risque de contamination (article 35 du Code de déontologie) ITEMS 1, 85, 95.

B. Consentement

■ Le consentement qui suit doit être libre, éclairé et spécifique à chaque étape des investigations et des traitements.

■ Ce consentement est oral mais certains soins exigent une trace écrite dans le dossier du patient :

– IVG ITEM 28 ;

– recherche biomédicale ITEM 2 ;

– prélèvement d'organe sur personne vivante, de moelle osseuse sur personne mineure ou protégée ITEMS 8, 127 ;

– prélèvement sur cadavre d'enfant ou de mineur protégé en vue de recherche de cause de mort ITEMS 8, 127 ;

– procréation médicale assistée ITEM 30 ;

– diagnostic prénatal à partir de cellules embryonnaires ITEM 30 ;

– identification par empreintes génétiques.

■ En cas de refus des soins ou investigations de la part du patient, le médecin doit respecter ce refus, tout en expliquant à nouveau les risques que le patient encourt. Ce refus doit être écrit et conservé dans le dossier médical.

■ Sauf urgence médicale, le patient peut refuser de rester hospitalisé, il peut signer sa sortie sur un document qui l'informe des risques encourus. Si le patient refuse de signer, un procès-verbal est dressé.

C. Cas particulier des mineurs ou majeurs protégés

■ Le consentement des représentants légaux est obligatoire sauf pour la contraception et l'IVG. Cependant, la mineure doit être accompagnée d'un adulte de son choix.

■ Si la décision des représentants légaux met la vie du mineur en danger, le médecin peut saisir le procureur de la République qui nomme alors un juge des enfants afin de trouver une solution à l'amiable ou prendre une décision autoritaire (exemple des enfants témoins de Jéhovah, transfusés en cas de danger après une suspension d'autorité parentale si nécessaire).



Information des patients
Recommandations destinées aux médecins. ANAES, service des recommandations et références professionnelles, mars 2000

Contenu de l'information :
- 1. l'état du patient et son évolution prévisible, ce qui nécessite des explications sur la maladie ou l'état pathologique, et son évolution habituelle avec et sans traitement ;
- 2. la description et le déroulement des examens, des investigations, des soins, des thérapeutiques, des interventions envisagées et de leurs alternatives ;
- 3. leur objectif, leur utilité et les bénéfices escomptés ;
- 4. leurs conséquences et leurs inconvénients ;
- 5. leurs complications et leurs risques éventuels, y compris exceptionnels ;
- 6. les précautions générales et particulières recommandées aux patients.

Qualité de l'information :
- 1. être hiérarchisée et reposer sur des données validées ;
- 2. présenter les bénéfices attendus des soins envisagés avant leurs inconvénients et risques éventuels, et préciser les risques graves, y compris exceptionnels, c'est-à-dire ceux qui mettent en jeu le pronostic vital ou altèrent une fonction vitale ;
- 3. être compréhensible.

III. SECRET MÉDICAL

- Il est à la base de la profession médicale et son respect fait partie du contrat établi entre le médecin et son patient.
- Il est inscrit dans le Code de déontologie et le Code pénal avec ses caractéristiques, ses dérogations et les peines en cas de rupture.
- En cas de rupture, le médecin met en jeu ses responsabilités pénale, civile et ordinale ITEM 10.

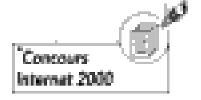
A. Caractéristiques

- Le secret professionnel est général et non opposable au patient : O
  - seul le patient peut disposer des informations qui le concernent, et il ne peut délier le médecin de son secret ;
  - de même il n'est pas opposable aux représentants légaux des mineurs et majeurs protégés.
- Cependant, le respect du secret ne doit pas mettre en danger la vie des patients, sous peine de non assistance à personne en danger.
- Enfin, tout médecin doit s'assurer que le secret professionnel s'applique à ses collaborateurs (secrétaires, infirmières, etc.). Il est le seul responsable de la confidentialité du dossier et de toute information médicale (documents sous clé, etc.). O
- Les informations médicales sont échangées entre les différents soignants afin d'assurer les soins au patient, mais avec l'accord de celui-ci. O

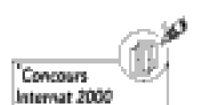
■ Certaines personnes ne peuvent partager ce secret : médecin conseil de la Sécurité sociale, des assurances, médecin du travail.

■ Les informations ne sont fournies qu'avec l'accord du patient et remises au patient lui-même qui sera libre de les divulguer ou non.

■ Le secret persiste après le décès du patient : le médecin ne doit fournir que les éléments nécessaires pour faire valoir les droits des ayants droit et aucune autre information médicale non indispensable*.



B. Dérogations obligatoires*



■ Déclaration de naissance, de décès.

■ Certificat prénuptial.

■ Déclaration anonyme de maladies contagieuses, de maladies vénériennes (qui deviennent nominatives si le patient refuse de se faire soigner).

■ Certificat d'examens médicaux d'enfants, de vaccinations obligatoires.

■ Mesures de protection juridique des incapables majeurs.

■ Certificat d'internement (HO [hospitalisation d'office] et HDT [hospitalisation à la demande d'un tiers]).

■ Déclaration des accidents de travail et de maladies professionnelles.

■ Certificat remis à une autorité judiciaire et missions d'expertise.

■ Certificat pour l'obtention des pensions d'invalidité civile ou militaire.

■ Déclaration d'alcooliques dangereux.

C. Dérogations facultatives

D'autres dérogations sont facultatives :

■ violences sur mineur de moins de quinze ans ou sur personnes vulnérables ;

■ violences sexuelles sous réserve de l'accord de la victime ;

■ mauvais traitements et sévices sur personnes privées de liberté ;

■ dénonciation de crime ;

■ témoignage sur l'innocence d'un détenu ;

■ signalement auprès de l'autorité sanitaire (et non judiciaire !) de toxicomane ne se soumettant pas aux soins.

D. Cas particulier de la justice

■ Un médecin est tenu de comparaître devant un tribunal et de prêter serment, mais il reste lié au secret professionnel.

■ Les médecins experts sont déliés du secret par l'autorité judiciaire mais seulement dans le domaine qui concerne l'expertise. Les éléments du dossier médical ne leur sont transmis qu'après accord du patient. Même chose pour les médecins requis par l'autorité judiciaire (qu'ils soient experts ou non).

■ Un juge d'instruction peut saisir un dossier médical complet mais doit être accompagné d'un représentant de l'Ordre des médecins.

Fiche **Dernier tour**

Dossier médical. Information du malade. Secret médical.

- Le dossier médical est constitué pour tout malade hospitalisé dans une structure médicale publique ou privée 0.
- Il peut être sous format écrit ou informatisé.
- Il est constitué de divers éléments définis dans le Code de la santé publique :
  - la lettre du médecin ;
  - les motifs d'hospitalisation ;
  - l'observation médicale ;
  - la prise en charge prévue ;
  - les soins dispensés et les prescriptions établies ;
  - les informations relatives à la prise en charge en cours d'hospitalisation ;
  - les informations sur la démarche médicale ;
  - le dossier d'anesthésie ;
  - le dossier transfusionnel ;
  - le compte rendu opératoire ;
  - le consentement écrit du patient ;
  - le dossier de soins infirmiers et des autres professionnels de santé ;
  - les correspondances échangées entre professionnels de santé ;
  - le compte rendu d'hospitalisation ;
  - la prescription de sortie ;
  - la fiche de liaison infirmière ;
  - les modalités de sortie.
- Le patient a le droit de consulter son dossier directement sans être obligé de passer par un médecin intermédiaire 0.
- Le médecin a un devoir d'information envers son patient et doit recueillir le consentement de ce dernier avant de lancer des examens et des thérapeutiques 0.
- La preuve de la bonne information incombe au médecin en cas de litige 0.
- Dans certain cas un consentement écrit est obligatoire 0 :
  - IVG ;
  - recherche biomédicale ;
  - prélèvement d'organe sur personne vivante, de moelle osseuse sur personne mineure ou protégée ;
  - prélèvement sur cadavre d'enfant ou de mineur protégé en vue de recherche de cause de mort ;
  - procréation médicale assistée ;
  - diagnostic prénatal à partir de cellules embryonnaires ;
  - identification par empreintes génétiques.
- L'information doit être claire, intelligible et adaptée au patient 0.
- Le consentement est libre et éclairé 0.
- En cas de refus obstiné de la part d'un tuteur légal, le médecin peut en informer le procureur de la République en cas de danger sur la santé de la personne protégée.
- Le secret professionnel est général et absolu, non opposable au patient et demeure après le décès de ce dernier 0.

Fiche Dernier tour

- Le médecin est seul responsable du respect du secret médical 0.
- Le Code pénal prévoit des dérogations légales, obligatoires ou facultatives au respect du secret professionnel.
- Tout échange d'information doit se faire avec l'accord du patient 0.
- Le médecin doit veiller au respect du secret au sein de l'équipe dans laquelle il travaille et engage sa responsabilité pénale, civile et ordinale en cas de rupture 0.

ITEM 7

Éthique et déontologie médicale : droits du malade, problèmes liés au diagnostic, au respect de la personne et à la mort

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer les principes de la déontologie médicale.
- Expliquer les principes d'une réflexion éthique dans les décisions difficiles.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 6 Le dossier médical. L'information du malade. Le secret médical.

ITEM 8 Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation.

ITEM 10 Responsabilités médicales pénale, civile, administrative et disciplinaire.

ITEM 30 Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques.

ITEM 37 Maltraitance et enfants en danger. Protection maternelle et infantile.

ITEM 46 Sujets en situation de précarité : facteurs de risque et évaluation. Mesures de protection.

ITEM 69 Soins palliatifs pluridisciplinaires chez un malade en fin de vie. Accompagnement d'un mourant et de son entourage.

ITEM 127 Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

ITEM 183 Accueil d'un sujet victime de violences sexuelles.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Jusqu'au milieu du XXe siècle, les médecins étaient perçus comme des soignants puissants, détenteurs d'un savoir connu d'eux seuls. N'étaient pénalisées que les fautes lourdes commises par les praticiens.
- Depuis les années quatre-vingt-dix, la faute n'est plus obligatoire et l'on définit un risque ou un aléa thérapeutique. Ceci permet aux victimes de ces accidents médicaux d'être indemnisées. En effet, le droit imposait l'existence d'une faute, d'un dommage et d'un lien entre faute et dommage pour permettre la réparation de ce dommage.
- Le « malade » fait place au « patient », les dommages réparés ne sont plus liés qu'aux actes nécessaires. La chirurgie esthétique est par exemple visée par cette loi.
- Les notions simples de respect du patient sont réaffirmées avec obligation d'information, respect du secret professionnel, de la dignité de la personne. La loi du 4 mars 2002, dite loi Kouchner, détaille ces principes.
- Toutes ces évolutions juridiques font suite à des affaires pénales et favorisent le lien de confiance entre les usagers et les praticiens, afin de garantir les soins prodigués.
- Afin de poursuivre les réflexions dans le domaine médical et scientifique, le législateur a crée un Comité national consultatif d'éthique (loi de bioéthique du 29 juillet 1994).

I. DÉFINITIONS

A. Déontologie

- **Science du devoir :** elle regroupe les devoirs qu'impose l'exercice d'un métier aux professionnels. Chaque profession crée alors un code qui organise, définit et pénalise les écarts. Elle implique donc une responsabilité disciplinaire.
- En pratique médicale, la déontologie comprend les devoirs des médecins envers les patients. Ces obligations sont regroupées dans deux ensembles de textes :
  - d'une part, dans le Code de déontologie médicale qui est géré par les médecins eux-mêmes ;
  - d'autre part, dans le Code de la santé publique par lequel l'État et le législateur encadrent l'activité médicale.

Depuis la loi du 4 mars 2002, le Code de la santé publique a été largement modifié et complété. Il définit les droits du malade et redonne les bases de qualité du système de soins ITEM 6.

- Tout médecin doit donc avoir en tête ces deux codes car ils sont les références en cas de litiges et encadrent les responsabilités du médecin ITEM 10.

B. Éthique

- **Science de la morale :** elle implique des notions de philosophie, de culture, d'histoire et s'attache à défendre les intérêts de la communauté humaine. En médecine, elle régit les grandes orientations des pratiques médicales et scientifiques, à l'heure où la science progresse de manière fulgurante. Elle s'appuie sur plusieurs principes généraux. Ces principes sont issus de la Déclaration universelle des droits de l'homme.
- En France, un Comité consultatif national d'éthique pour la science de la vie et de la santé donne son avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.
- Ce comité, dont l'organisation et les missions sont établies dans le Code de la santé publique, publie des recommandations et organise des conférences publiques annuelles. Il est saisi par le législateur, un établissement public ou une fondation reconnue d'utilité publique.

II. PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ÉTHIQUE MÉDICALE

- Respect de l'intégrité physique et psychique des personnes :
  - un médecin a accès à l'intimité de ses patients et doit la respecter ;
  - il ne doit pas cautionner des atteintes à l'intégrité physique et psychique (gardes à vue, violences intrafamiliales), et doit même protéger les plus faibles (enfants et majeurs protégés) ;
  - dans le cadre de la recherche et des prélèvements, il doit suivre très scrupuleusement la loi, qui protège le corps humain ITEMS 8, 37, 127, 183.
- Respect de la dignité de la personne : le médecin doit veiller à ce que ses malades puissent vivre dans des conditions d'hygiène optimales auprès des familles ou des tiers chargés de cette mission ITEMS 69, 142.
- Respect de la liberté des personnes avec la nécessité du consentement aux soins :
  - le malade est libre dans le choix de son médecin, dans les décisions thérapeutiques qui le concernent après avoir eu toutes les informations utiles par le médecin ;
  - il est libre d'avoir accès à son dossier médical et de manière directe, un médecin intermédiaire n'étant plus nécessaire à cette procédure ITEM 6.
- Respect du secret professionnel :
  - le dossier médical est confidentiel, le médecin doit s'assurer qu'il n'est pas accessible à n'importe quel individu, et que les personnes avec qui il travaille sont elles aussi soumises au secret professionnel ;

– il doit « anonymer » les données qu'il doit publier. Le secret professionnel n'est pas opposable au malade, qui peut avoir accès à son dossier à tout moment ITEM 6.

- Respect de la vie :
  – législation des méthodes de procréation médicalement assistée, de diagnostic préimplantatoire, d'interruption de grossesse ;
  – le médecin n'a pas le droit de pratiquer d'euthanasie passive ou active et les soins palliatifs sont des lieux où l'espace éthique est primordial car les décisions y sont difficiles et les lois trop floues ITEMS 30, 69, 142.
- Respect d'équité :
  – égalité des soins pour tous ;
  – le médecin doit agir de manière totalement neutre devant toute personne quels que soient son origine, son ethnie, sa religion, ses mœurs ou sa situation familiale, son handicap ITEM 46.

III. CADRE LÉGAL

A. Code de la santé publique

Tous ces principes sont codifiés par le législateur. Ils sont regroupés dans le Code de la santé publique, remodelé depuis la loi de bioéthique de 1994 et réactualisé en 2002.

- Il engage les responsabilités civile et pénale du médecin ITEM 10.
- Il s'adresse au médecin mais aussi aux autres professions de la santé (kiné, sage-femme, dentiste, pharmacien, etc.)
- Il contient plusieurs livres réglementant :
  – les droits des malades ;
  – les dons et utilisations de gamètes et organes, de sang ;
  – l'utilisation de produits et matériels médicamenteux ou non ;
  – la protection de la santé et l'environnement ;
  – la protection de la santé maternelle et infantile ;
  – la lutte contre les maladies transmissibles, l'alcoolisme, le tabagisme, la toxicomanie, le dopage, les maladies mentales ;
  – l'exercice de la médecine ;
  – les diverses organisations scientifiques et médicales (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agence de la biomédecine, Établissement français du sang, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal, etc.).
- Cependant le contrat, établi entre le médecin et le patient, implique aussi les devoirs du patient qui sont de tout dire au médecin sans cacher d'éléments

importants au bon établissement du diagnostic et de suivre les indications thérapeutiques du médecin.

- Le médecin a obligation de moyen et non de résultat. La loi, en faveur du patient, établit la notion de risque. Il n'existe plus de lien entre la faute et le dommage subi, ce qui permet aux victimes d'être indemnisées.

B. Code de déontologie médicale

Code par lequel le médecin engage sa responsabilité disciplinaire, devant ses pairs et sans lien avec les sanctions civiles ITEM 10. Il est divisé en cinq parties :

- titre I : principes généraux qui rappellent les principes de respect de l'intégrité, de la dignité, de la liberté, de l'équité et de respect de la vie ;
- titre II : devoirs envers les patients rappelant le devoir d'information claire, adaptée et loyale avant de recevoir le consentement du malade. Le médecin doit aussi mettre toutes les chances de son côté pour faire le diagnostic et mener la prise en charge (moyens techniques, avis spécialisé…). Enfin, il doit soulager le malade et l'accompagner ainsi que sa famille mais sans provoquer délibérément la mort ;
- titre III : rapport des médecins entre eux et avec les autres professions tout en travaillant dans l'intérêt du patient (orienter vers un spécialiste, respecter le libre choix du malade, etc.) ;
- titre IV : concerne l'exercice de la profession (installation, plaques…) et des médecines particulières (prévention, de contrôle, d'expertise, de travail) ;
- titre V : dispositions diverses.

Ce code est résumé par le serment d'Hippocrate.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je jure par Apollon, médecin, par Esculape, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivant :

Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon savoir, et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part des préceptes, des leçons morales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître, et aux disciples liés par un engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne de poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif.

Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté. Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille, je la laisserai aux gens qui s'en occupent. Dans quelque maison que j'entre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves. Quoi que je vois ou entende dans la société pendant l'exercice ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire !

C. Droits du malade ITEM 6

- Ils sont édictés dans le Code de la santé publique.
- [0] Ils sont résumés dans la Charte du malade (annexe à la circulaire ministérielle numéro 95.22 du 06-05-1995 relative aux droits des patients hospitalisés) :
  - elle reprend les différents principes d'information, de recueil de consentement, d'accompagnement, de respect de la vie ;
  - elle doit être remise à chaque patient hospitalisé à son entrée en même temps que le livret d'accueil spécifique du service.

CHARTE DU MALADE HOSPITALISÉ

1. Le service hospitalier est accessible à tous et en particulier aux personnes les plus démunies. Il est adapté aux personnes handicapées.

2. Les établissements de santé garantissent la qualité des traitements, des soins et de l'accueil. Ils sont attentifs au soulagement de la douleur.

3. L'information donnée au patient doit être accessible et loyale. Le patient participe aux choix thérapeutiques qui le concernent.

4. Un acte médical ne peut être pratiqué qu'avec le consentement libre et éclairé du patient.

5. Un consentement spécifique est prévu notamment pour les patients participant à une recherche biomédicale, pour le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et pour les actes de dépistage.

6. Le patient hospitalisé peut, à tout moment, quitter l'établissement sauf exceptions prévues par la loi, après avoir été informé des risques éventuels qu'il encourt.

7. La personne hospitalisée est traitée avec égards. Ses croyances sont respectées. Son intimité doit être préservée ainsi que sa tranquillité.

8. Le respect de la vie privée est garanti à tout patient hospitalisé ainsi que la confidentialité des informations personnelles, médicales et sociales qui le concernent.

9. Le patient a accès aux informations contenues dans son dossier notamment d'ordre médical par l'intermédiaire d'un praticien qu'il choisit librement.

10. Le patient hospitalisé exprime ses observations sur les soins et l'accueil et dispose d'un droit de demander réparation des préjudices qu'il estimerait avoir subis.

■ Ils permettent de protéger le patient contre la faute et l'aléa thérapeutique. Ils comprennent des droits généraux et insistent sur des notions plus précises :
- principes généraux :
  - dignité, équité, respect du secret professionnel, liberté, intégrité, droit au soulagement de la douleur, à une qualité de soins en fonction des techniques reconnues ;
  - les médecins doivent poursuivre une formation continue pour réactualiser leurs connaissances et garantir cette qualité de soins.
- notions précisées :
  - l'information du malade doit être obligatoire.
  - elle doit être prouvée par le médecin lors d'un litige ;
  - une information orale est évidente, mais il vaut mieux l'accompagner d'une information écrite dans le dossier, d'un simple dessin par exemple à un consentement signé pour certains actes techniques ITEM 6.

■ La loi d'avril 2005 encadre l'expression de la volonté des malades en fin de vie.
- elle introduit la notion de directives anticipées données par le patient moins de 3 ans avant l'état d'inconscience ;
- les conditions de validité, de confidentialité et de conservation restent à définir ;
- elle renforce le respect de la dignité humaine et exclut l'obstination déraisonnable ;
- elle évoque la nécessité d'une procédure collégiale dont les contours sont à définir.

■ Afin d'améliorer l'accueil et l'information du patient, chaque établissement doit posséder une commission de relation.

■ En cas de litige (accidents médicaux type maladies nosocomiales), une commission régionale de conciliation et d'indemnisation (CRCI) peut être saisie par tout usager du système de santé pour obtenir une indemnisation.

Fiche **Dernier tour**

Éthique et déontologie médicale

- Le Code de déontologie et le Code de la santé publique précisent et légifèrent les pratiques médicales 0.
- La loi de bioéthique de 1994, actualisée en 2004, a largement amélioré et élargi le Code de la santé publique.
- Elle rappelle les grands principes éthiques 0 :
  - respect de la liberté du malade 0 ;
  - équité de soins 0 ;
  - respect de l'intégrité du corps humain 0 ;
  - respect de la dignité de la personne humaine 0 ;
  - respect de la vie 0 ;
  - respect du secret professionnel 0.
- Le Comité consultatif national d'éthique permet cependant de guider le législateur 0.
- Les droits du malade sont incontournables :
  - la charte du malade doit être distribuée à tout patient hospitalisé ;
  - ils rappellent les principes de liberté, d'équité 0, d'intégrité, de dignité, de respect du secret professionnel et de la vie ;
  - les points forts sont l'information du malade et l'expression possible de la volonté des patients en fin de vie 0 ;
  - le non respect de ces principes engage les responsabilités pénales, civiles ou disciplinaires du médecin 0 ITEM 10.

ITEM 8

Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Préciser les règles générales d'établissement des certificats médicaux et leurs conséquences médico-légales.
- Préciser les principes de la législation concernant le décès et l'inhumation.
- Préciser les principes de la législation concernant les prélèvements d'organes.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 6 Le dossier médical. L'information du malade. Le secret médical.

ITEM 9 Hospitalisation à la demande d'un tiers et hospitalisation d'office.

ITEM 10 Responsabilités médicales pénale, civile, administrative et disciplinaire.

ITEM 15 Examen prénuptial.

ITEM 28 Interruption volontaire de grossesse.

ITEM 33 Suivi d'un nourrisson, d'un enfant et d'un adolescent normal. Dépistage des anomalies orthopédiques, des troubles visuels et auditifs. Examens de santé obligatoires. Médecine scolaire. Mortalité et morbidité infantile.

ITEM 45 Addiction et conduites dopantes : épidémiologie, prévention, dépistage. Morbidité, comorbidité et complications. Prise en charge, traitements substitutifs et sevrage : alcool, tabac, psycho-actifs et substances illicites.

ITEM 52 Le handicap mental. Tutelle, curatelle, sauvegarde de justice.

ITEM 75 Épidémiologie et prévention des maladies transmissibles : méthodes de surveillance.

ITEM 95 Maladies sexuellement transmissibles : gonococcies, chlamydiose, syphilis.

ITEM 127 Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

ITEM 183 Accueil d'un sujet victime de violences sexuelles.

ITEM 230 Coma non traumatique.

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

O ■ Tout médecin est amené à fournir des certificats médicaux. Or, la rédaction de ces certificats est soumise à des règles précises et elle engage la responsabilité pénale, civile et ordinale du praticien.

O ■ Ces certificats permettent en général l'obtention d'avantages et de droits que le médecin doit bien cerner afin de préserver le secret professionnel et d'éviter les abus.

■ Certains certificats sont obligatoires et encadrés par la loi, d'autres sont facultatifs.

■ Dans tous les cas, la rédaction des certificats doit être précise et conforme à la loi, de même que la restitution doit se faire en main propre et à l'intéressé sauf cas particuliers.

■ Toute mort humaine doit être confirmée par un examen médical. Suite à son examen, le praticien autorise ou non l'inhumation. Il se réfère pour cela à la loi qui encadre la mise en bière.

■ Les transplantations d'organes sont l'ultime traitement à certaines maladies. Or, pour préserver les principes d'intégrité et de dignité du corps humain, le législateur a rigoureusement réglementé le prélèvement d'organes. Cependant, compte tenu du manque de greffon, la loi s'assouplit et a élargi les critères nécessaires pour être donneur.

I. CERTIFICATS MÉDICAUX

A. Réglementation

O ■ D'après le Code de déontologie et selon l'article 76, tout médecin peut être amené à rédiger des certificats médicaux. Ceux-ci doivent être clairs et lisibles et remplir les conditions de rédaction établies par la loi (*cf.* conditions de rédaction).

■ D'après l'article 50, le but est de permettre au patient ou à ses ayants droit d'obtenir les avantages auxquels il a droit. Le médecin doit aider le patient dans ses démarches.

■ Il ne doit pas rédiger de certificats de complaisance ou abusifs et peut refuser de remettre un certificat demandé par un patient à condition de ne pas lui porter préjudice.

■ La rédaction d'un certificat est faite devant l'intéressé et après examen clinique de la personne, sinon il s'agit d'une faute.

■ Le certificat est donné en main propre, sauf en cas de mineur ou majeur incapable ou de réquisition par l'autorité judiciaire.

B. Sanctions en cas de faute

■ Faute ordinale : article 28 du Code de déontologie : « la délivrance [...] d'un certificat de complaisance est interdite ». De plus, l'article 50 précise que « le médecin ne doit céder à aucune demande abusive » et doit agir dans l'intérêt du patient.

■ Faute pénale : articles L. 441-7 et L. 441-8 du Code pénal : la délivrance de faux certificats est un délit, de même que falsifier des documents. La sanction est alors d'un an de prison et 15 000 euros d'amende. Si l'on cède aux tentations des cadeaux en échange de faux certificats, la peine est d'autant plus importante que l'on est médecin et que les fausses attestations concernent une maladie, une infirmité ou une cause de décès. La sanction est alors de cinq ans et 75 000 euros d'amende.

■ Faute civile : si le patient a subi un préjudice suite à la rédaction de faux certificats, le médecin peut être poursuivi par les juridictions civiles. Il versera alors des dommages et intérêts.

C. Conditions de rédaction de certificats

« Tout certificat, ordonnance, attestation ou document délivré par un médecin doit être rédigé lisiblement en langue française et daté, permettre l'identification du praticien dont il émane et être signé de lui. Le médecin peut en remettre une traduction dans la langue de celui-ci. » (Article 76 du Code de déontologie)

■ Le contenu du certificat doit respecter le secret professionnel et ne décrire que les constatations utiles et nécessaires ITEM 6.

■ La date du certificat est la date de rédaction ; si les faits sont antérieurs, cela sera précisé dans le certificat : « pour des faits s'étant produits telle date ».

■ Le médecin doit signer le certificat et ses noms, prénoms, qualifications et adresses doivent être précisées.

■ L'identité du patient doit être lisible. Lorsqu'il y a un doute, ne pas hésiter à formuler par « dit être M. ou Mme... ».

■ Ce certificat doit être remis en main propre à l'intéressé sauf en cas de réquisition où le certificat est remis à l'autorité requérante, ou pour les mineurs ou incapables majeurs pour qui le certificat est remis au représentant légal. Ceci est précisé par la phrase « certificat remis en main propre pour servir et faire valoir ce que de droit ».

■ Il est fortement conseillé de conserver un double de ce certificat dans le dossier médical du patient.

■ Certains certificats obligatoires ont des formats pré-établis : certificat de décès ou de vaccinations par exemple. Sinon ils sont rédigés sur papier libre.

D. Différents certificats médicaux

1. Certificats encadrés par la loi

■ Certificat prénuptial :

– indispensable avant la publication des bancs et doit dater de moins de 2 mois ;

– il doit comporter pour les femmes de moins de 50 ans des sérologies rubéole et toxoplasmose et un groupe ABO et Rhésus ;

– il est le lieu privilégié d'information sur la contraception et les IST ;

– le certificat est remis à chacun des jeunes mariés et de manière à toujours respecter le secret professionnel, donc individuellement et toujours en main propre ITEM 15.

■ Certificat de décès, indispensable pour la délivrance du permis d'inhumer.

■ Certificat de naissance, indispensable à l'établissement de l'état civil du nouveau-né ITEM 33.

■ Mesures de sauvegarde : le médecin certifie l'altération des facultés mentales afin de poursuivre les démarches de mise sous tutelle ou curatelle ITEM 52.

■ Certificat de vaccination pour le BCG qui doit être réalisé par voie intradermite.

■ Certificat de santé : examens obligatoires des enfants, énumérés dans le Code de la santé publique (article R 2132-1) ITEM 33.

■ Certificats dans la procédure d'IVG :

– déclaration anonyme ;

– attestation de consultation des femmes enceintes mineures avant de se décider à poursuivre une IVG (article L 2212-4 du Code de la santé publique) ITEM 28.

■ Hospitalisation en milieu spécialisé :

– deux certificats médicaux rédigés par deux médecins différents pour l'HDT qui seront ensuite complétés par les certificats des médecins psychiatres ;

– un certificat médical suffit pour l'HO ITEM 9.

■ Suivi de personnes toxicomanes :

– lors des injonctions de soins ordonnées par le procureur de la République, des certificats de soins et de suivi médical sont délivrés au patient toxicomane ;

– le certificat est anonyme si le patient réalise un suivi spontané, sans poursuite judiciaire ITEM 45.

- Certificat de coups et blessures ou dans le cadre d'agression sexuelle ITEM 183.
- Maladies à déclaration obligatoire ITEMS 75, 95.

2. Certificats non prévus

- Multiples et variés, du certificat d'aptitude au sport en passant par ceux exigés avant de contracter une assurance.
- Ils doivent remplir les mêmes conditions de rédaction décrites ci-dessus.
- Dans le cas de victime de coups et blessures volontaires ou non, le patient demande au médecin de rédiger un certificat de coups et blessures en vue d'une action en justice future. Ce certificat comprend :
  – les dires du patient ;
  – les constations des lésions avec un schéma si nécessaire ;
  – la compatibilité des lésions avec les faits évoqués ;
  – l'évaluation de ces lésions par un indice : l'incapacité totale de travail (ITT). Contrairement à son nom, elle ne concerne pas que les travailleurs mais tout individu, enfants, retraités compris. Elle correspond surtout à l'incapacité de réaliser les gestes simples de la vie quotidienne. Cette ITT sera prise en compte par le juge lors de sa décision ITEMS 10, 183 .

3. Cas particulier de la réquisition

- Ce sont les examens médicaux demandés par l'autorité judiciaire :
  – le médecin ne peut refuser que lorsque ses compétences sont dépassées ou en cas de force majeure (impossibilité physique, ou s'il est lui-même médecin traitant de la personne à examiner) ;
  – le médecin ne doit répondre qu'à la question posée, c'est pourquoi il ne doit faire l'examen que lorsqu'il a eu connaissance de la réquisition :
    • il décrit et tire ses conclusions tout en respectant le secret professionnel ;
    • auparavant il informe le patient du but de l'examen.
- Ce certificat est remis à l'autorité requérante, une copie sera remise au médecin de même qu'au patient s'il le demande.

II. DÉCÈS ET LÉGISLATION

A. Définition de la mort

- Le constat de mort est défini par trois critères énumérés par l'article R 671-7-1 du Code de la santé publique :

Si arrêt cardio-respiratoire persistant	Si patient ventilé
- Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée - Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral - Absence totale de ventilation spontanée	- Épreuve d'hypercapnie et deux EEG nuls et aréactifs à 4 heures d'intervalle sur une durée de 30 minutes - Ou une angiographie montrant un arrêt circulatoire encéphalique

■ La mort ainsi définie est la mort encéphalique, destruction irréversible du cerveau.

Il y a donc bien une distinction à faire avec le coma dans lequel persiste une circulation cérébrale ITEM 230.

B. Certificats médicaux

■ Tout décès doit donc être confirmé par un certificat daté et signé.

■ Le médecin qui a constaté la mort doit remplir le certificat de décès.

■ Le certificat blanc comporte deux parties, une administrative et une médicale :

Partie administrative	Partie médicale
- En 3 exemplaires destinés au bureau d'état civil de la mairie du lieu de décès et du lieu de la chambre funéraire et aux pompes funèbres - Identité du défunt - Diagnostic de mort - Obstacles médico-judiciaires - Obstacle à la mise en bière immédiate - Obligation de mise immédiate en cercueil hermétique - Obligation de mise immédiate en cercueil simple - Obstacle au don du corps - Prélèvements pour rechercher la cause du décès - Présence d'une pile	- Cachetée pour préserver l'anonymat - Destinée au médecin de la DASS - Causes de décès et morbidité associées - Informations complémentaires : grossesse ? accident de travail ? autopsie ? (Utile aux études épidémiologiques)

■ Le certificat atteste d'un état de mort réel et constant.

■ Ce certificat permet de réaliser une déclaration de décès avec laquelle la famille pourra obtenir des droits.

C. Transport du corps

■ Le transport sans mise en bière doit être autorisé par le maire.

■ Le certificat est remis à la famille qui le fait ensuite parvenir à la mairie, qui délivrera alors l'autorisation de transport.

■ Le médecin peut s'y opposer s'il existe un obstacle médico-légal, une maladie contagieuse (liste fixée par arrêté ministériel) : dans ce cas, le corps est mis en bière simple ou hermétique et le corps ne pourra pas être transféré dans un autre cercueil.

■ En attendant le transport, le corps peut bénéficier de soins de conservation : dans ce cas le transport vers le domicile doit se faire dans un délai de 36 heures (48 heures si transport vers chambre mortuaire).

■ S'il n'y a pas de soins de conservation, le transport doit être fait dans les 18 heures après le décès (24 heures si chambre mortuaire).

■ Les soins de conservation sont interdits si le corps est contagieux.

D. Inhumation

■ Le maire délivre un permis d'inhumer après avoir reçu le certificat de décès. Ce certificat est aussi indispensable à tous les soins de conservation du corps, transport et crémation. [0]

■ L'inhumation se fait 1 à 6 jours après le décès en France.

■ Toute prothèse à pile doit être enlevée et restituée au centre d'implantation de la pile.

■ Obstacles médico-légaux (rares en milieu hospitalier) qui imposent au médecin de contacter le procureur de la République lorsque le décès survient : [0]

- après un crime ;
- après un délit ;
- après un suicide ;
- après un accident de travail ou une maladie professionnelle ;
- après un accident de la voie publique ;
- pour un mineur ;
- pour un détenu ;
- pour une mort subite sur un lieu public.

Suite à cet examen dit « levée de corps », réalisé sur réquisition, le procureur décide ou non une autopsie médico-légale.

LISTE DES PATHOLOGIES OBLIGEANT LA MISE EN BIÈRE IMMÉDIATE

■ Bières hermétiques :

- orthopoxviroses ;
- choléra ;
- peste ;
- charbon ;
- fièvres hémorragiques virales.

■ Bières simples :

- hépatite virale ;
- rage ;
- infection à VIH ;
- maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
- tout état septique grave, sur prescription du médecin traitant.

E. Cas particulier des embryons

■ Les embryons avant 22 SA n'ont pas de substance juridique sauf s'ils naissent vivants (acte d'enfant présenté sans vie). Ils n'ont donc pas de funérailles possibles selon les textes. De même leur famille n'a pas les droits que peuvent donner les embryons de plus de 22 SA.

■ Pour l'embryon de plus de 22 SA ou de plus de 500 grammes, s'il naît mort, on délivre un acte d'enfant présenté sans vie, s'il naît vivant, on délivre un acte de naissance puis un acte de décès. Ces deux actes sont notés dans les registres correspondants.

■ L'acte d'enfant présenté sans vie est délivré après la rédaction d'un certificat de décès spécifique aux embryons.

III. PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES ET LÉGISLATION

■ La mort encéphalique a été définie par le législateur afin de réglementer et d'encadrer les transplantations d'organes.

■ La loi rappelle les principes d'intégrité, de dignité, de gratuité, d'inviolabilité et d'anonymat du corps du donneur.

■ Le prélèvement est conditionné par :

– la rédaction du certificat de décès qui ne signale pas d'obstacle médico-judiciaire ou médical ;

– le consentement présumé du patient. Du fait de la pénurie de greffons, la loi impose un registre national de refus et non plus d'accord comme pour le don de moelle osseuse. Dans le cas des mineurs ou des personnes protégées, le consentement est demandé auprès des représentants légaux.

■ Afin de protéger le receveur, la loi stipule les examens obligatoires à réaliser sur le greffon ITEM 127.

Fiche **Dernier tour**

Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation

■ Toute rédaction de certificat médical engage la responsabilité pénale, civile et ordinale du médecin 0 ITEM 10.

■ Il doit toujours respecter le secret professionnel envers le patient, c'est pourquoi il doit être remis en main propre et après examen clinique de la personne 0 ITEM 6.

■ Les certificats doivent être lisibles 0 et comporter les éléments explicités dans la loi :

– identité du médecin 0 ;
– date de l'examen 0 ;
– identité du patient révélée 0 ;
– description et conclusions de l'examen ;
– phrase « remis en main propre à la demande de l'intéressé pour faire valoir ce que de droit » ;
– signature manuscrite du médecin 0.

■ La mort médicale est la mort encéphalique 0 et nécessite plusieurs éléments pour l'affirmer :

– absence de ventilation spontanée ;
– absence de conscience et d'activité motrice spontanée ;
– abolition des réflexes du tronc cérébral.

■ La mort doit toujours être constatée par un médecin avec la rédaction d'un constat de décès daté et signé spécifiant l'état de mort réel et permanent 0.

■ Toute mort suspecte constituant un obstacle médico-légal doit être signalée auprès du procureur de la République avant d'engager une autopsie médico-légale 0.

■ L'inhumation est autorisée par le maire, ainsi que le transport en bière 0.

■ Les soins de conservation sont interdits si le corps est contagieux 0. Celui-ci est alors mis en bière simple ou hermétique directement.

■ L'embryon bénéficie d'une réglementation à part : avant 22 SA ou moins de 500 grammes, s'il naît mort, pas d'acte, s'il naît vivant, acte d'enfant présenté sans vie. Après 22 SA ou plus de 500 grammes, s'il naît mort, acte d'enfant présenté sans vie, s'il naît vivant, acte de naissance puis acte de décès.

■ Dans le cas du prélèvement d'organe, la loi a prévu le consentement présumé du patient donneur et un registre de refus pour les personnes qui refuseraient d'être donneur 0.

■ Le prélèvement d'organe doit respecter l'intégrité physique, la dignité et l'anonymat du donneur. Par ailleurs il s'agit d'un acte gratuit et qui ne peut faire l'objet de publicité 0.

Fiche Dernier tour

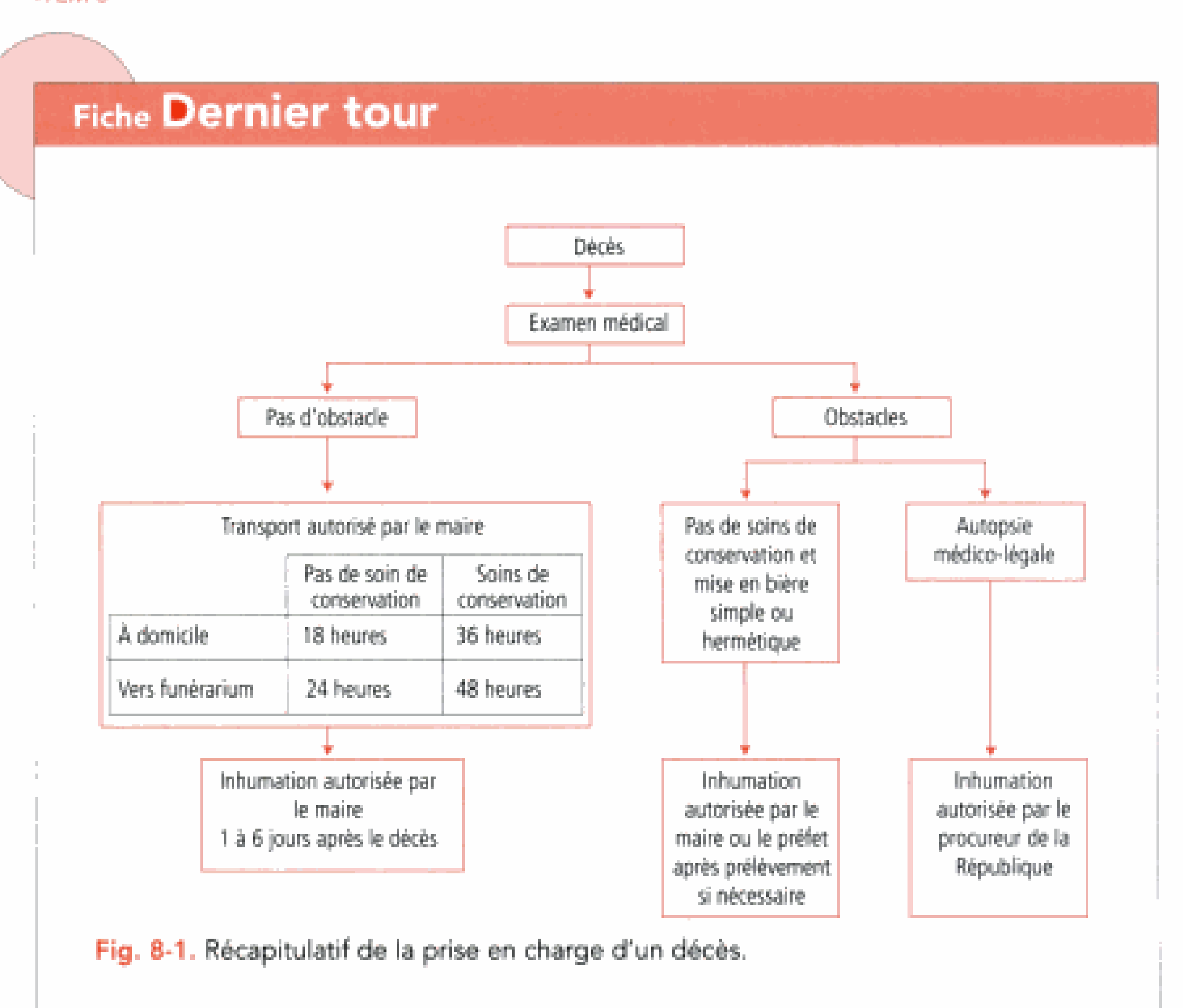


Fig. 8-1. Récapitulatif de la prise en charge d'un décès.

ITEM 10

Responsabilité médicale, pénale, civile, administrative et disciplinaire

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Différencier les types de **responsabilités liées à la pratique médicale.**

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 6 Le dossier médical. L'information du malade. Le secret médical.

ITEM 8 Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation.

CONSENSUS

- Aucune conférence de **consensus n'existe à ce jour sur ce thème.**

POUR COMPRENDRE…

Définitions :

- Tout individu est dit responsable lorsqu'il est tenu de répondre de ses actes.
- Le médecin est un citoyen à part entière et peut être attaquable aux niveaux pénal et civil comme tout le monde (juridiction de droit commun). Mais il a des devoirs propres à ses fonctions (secret professionnel), et lors de fautes il peut comparaître devant un tribunal pénal, civil, administratif et ordinal (juridiction professionnelle).
- Pour chacune de ces responsabilités il existe un texte de loi de référence :
  – responsabilité pénale : Code pénal ;
  – responsabilité civile : Code civil ;
  – responsabilité disciplinaire : Code de déontologie ;
  – responsabilité administrative : Code de la santé publique.

Cependant le Code de la santé publique est le vrai code référent en matière de responsabilité médicale.

- Les assurances de responsabilité professionnelle ne prennent pas en charge la responsabilité pénale qui reste personnelle.
- Le patient plaignant peut demander une indemnisation des dommages et/ou une sanction du responsable.
- La responsabilité médicale est aujourd'hui un concept ancien mais qui apparaît de nos jours plus stricte et surtout plus contrôlé.
- Le nombre de plaintes a explosé depuis 1996 et les assureurs se désengagent de plus en plus et affichent des cotisations considérables notamment dans certaines spécialités comme la gynéco-obstétrique, la pédiatrie, la chirurgie.
- Enfin l'aléa thérapeutique est de moins en moins bien toléré par la société qui demande une meilleure réparation. La loi du 4 mars 2002 favorise les mesures d'indemnisations des victimes d'accidents médicaux et notamment des patients victimes d'infections nosocomiales.
- La responsabilité médicale est engagée lorsque :
  – une faute a été commise ;
  – le patient présente un préjudice ;
  – il existe un lien entre la faute et le préjudice ou pas (notion de risque et d'aléa thérapeutique dit accident sans faute) : ce lien de causalité doit être établi par le patient s'il y a faute, sauf pour l'obligation d'information que le médecin doit pouvoir prouver ITEM 6.

I. RESPONSABILITÉ PÉNALE

- C'est « l'imposition de châtiment à qui a commis certaines violations des lois » (*Encyclopedia universalis*).
- **Les juridictions pénales sont chargées de réprimer les infractions définies par la loi. Elles défendent les intérêts de la société.**
- Selon les infractions commises (contraventions, délits, crimes), on distingue le tribunal de police, le tribunal correctionnel, la cour d'assises :

Tableau 10-I. Partage de la juridiction pénale

Cassation	Cour de cassation (chambre criminelle)		
Appel	Cour d'appel (chambre des appels correctionnels)		Cour d'assises d'appel
1er degré	Tribunal de police	Tribunal correctionnel	Cour d'assises
Infractions	Contraventions	Délits	Crimes

- La cour de cassation ne se prononce que sur « la forme de procédure » du jugement. Lorsque le pourvoi en cassation est justifié, le jugement est cassé et renvoyé à un tribunal compétent selon l'infraction qui rejugera sur « le fond ».

- Elle entraîne la condamnation propre du médecin qui peut se traduire sous forme de sanctions (peines de prison) et de réparation (amende).
- Elle n'est pas couverte par les assurances de responsabilité professionnelle. C'est au seul médecin, en tant que personne d'assumer sa peine.
- Elle s'applique à tout médecin libéral ou salarié.
- Les fautes sont :
  - homicide et violence involontaires (délits), articles 221-6, 222-19 à 20 du Code pénal ;
  - homicide et violence volontaires (crimes), article 221-1 du Code pénal ;
  - non assistance à personne en danger, article 2236 du Code pénal et article 9 du Code de déontologie ;
  - infractions aux lois de bioéthique, articles L. 1132-1 à 5 du Code de la santé publique, article 226-25 à 29 du Code pénal ;
  - infractions en matière de recherche biomédicale, articles L. 1126-3 à 6, article 223-8 du Code pénal ;
  - interruption illégale de grossesse, articles L. 2222-1 et 2 du Code de la santé publique et articles 223-10 à 12 du Code pénal ;
  - violation du secret professionnel, article 226-13 du Code pénal et article 4 du Code de déontologie ;
  - faux certificats, article 441-7 et 8 du Code pénal ;
  - exercice illégal de la médecine, articles L. 4161-1 et 2 du Code de la santé publique ;
  - infractions à la législation des stupéfiants, articles 22-34 à 43 du Code pénal ;
  - refus de déférer à une réquisition, article 642-1 du Code pénal et article L. 4163-7 du Code de la santé publique.

Cas des coups et blessures qui concernent les médecins qui rédigent les certificats médicaux de coups et blessures ITEM 8.

- Les coups et blessures volontaires avec ITT (interruption totale de travail) de plus de 8 jours sont passibles de 3 ans de prison et 45 000 euros d'amende et plus s'il existe des circonstances aggravantes (mineurs de moins de quinze ans, personnes vulnérables, etc.).
- Les coups et blessures volontaires avec ITT de moins de 8 jours sont passibles de 3 ans de prison et 45 000 euros d'amende s'ils sont perpétrés sur personnes mineures de moins de quinze ans, personnes vulnérables, etc.
- Les coups et blessures involontaires de plus de 3 mois sont passibles de 2 ans de prison et 45 000 euros d'amende.
- Les coups et blessures involontaires de moins de 3 mois sont passibles de 1 an de prison et 15 000 euros d'amende.

■ Le plaignant saisit le procureur de la République par simple lettre, la prescription est de 10 ans pour les crimes, 3 ans pour les délits et 1 an pour les contraventions.

■ Selon le contenu du dossier, le procureur renvoie le dossier vers une juridiction adéquate (tribunal de police, correctionnel, cour d'assises) ou classe l'affaire sans suite. Si l'affaire doit être plus étayée, le procureur nomme un juge d'instruction qui rendra une ordonnance de non lieu ou de renvoi vers une juridiction compétente.

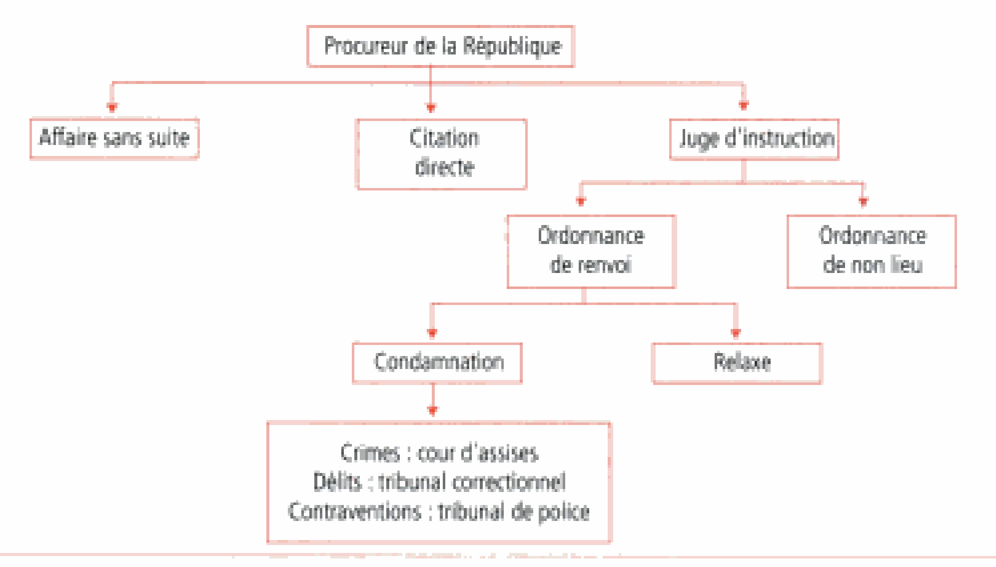


Fig. 10-1. Déroulement de la procédure.
Les appels sont possibles à tous les niveaux de décisions. La citation directe n'est possible que devant un tribunal de police et correctionnel. Pour les affaires criminelles, l'instruction est obligatoire.

II. RESPONSABILITÉ CIVILE

■ Les juridictions civiles gèrent les conflits entre particuliers.

■ Il n'est plus question de punir un coupable mais d'indemniser une victime.

■ La réparation est complète et calculée en fonction de l'importance des dommages et non de la gravité de la faute.

■ Cette responsabilité s'applique au :
- médecin libéral ;
- médecin salarié d'établissement privé ;
- médecin hospitalier exerçant une activité privée ;
- médecin hospitalier en cas de faute détachable du service (après une procédure devant un tribunal administratif).

■ Elle est prise en charge par les assurances professionnelles.

■ La responsabilité médicale civile n'existe que parce qu'il existe un contrat entre le médecin et le patient (arrêt Mercier). Il s'agit d'un contrat de soins avec pour le médecin une obligation de moyen et non de résultat. Le médecin réalise des soins « consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données scientifiques actuelles ». Le patient verse en

contrepartie des honoraires. Cependant, les deux parties sont libres de contracter ou non ce contrat, mais le médecin doit s'assurer de la poursuite des soins nécessaires au patient. Cette responsabilité est alors dite contractuelle.

■ Lors d'un conflit, le patient doit apporter la preuve de la faute, la nature du préjudice et le lien entre la faute et le préjudice. Cependant depuis la loi du 4 mars 2002, l'aléa thérapeutique est indemnisé, bien qu'il n'y ait pas de faute directe. Il concerne les affections iatrogènes et les infections nosocomiales. Le patient peut faire un recours à l'amiable auprès de la Commission régionale de réparation et d'indemnisation des accidents médicaux (CRCI). Cette indemnisation est prise en charge par un organisme public financé par l'État à partir d'une certaine gravité du dommage subi ITEM 6.

■ Sauf pour les faits concernant l'information médicale, le médecin doit apporter la preuve qu'elle a bien été donnée ITEM 6. 0

■ La juridiction civile est partagée :

Tableau 10-II. Partage de la juridiction civile

Cassation	Chambre civile de la cour de cassation	
Appel	Chambre civile de la cour d'appel	
1er degré	Tribunal de grande instance	Tribunal d'instance
Indemnisations	Supérieures à 5 000 euros	Inférieures à 5 000 euros

■ De même que pour les affaires pénales, la cour de cassation ne se prononce que sur la forme et non le fond du jugement.

■ Le patient adresse sa plainte au tribunal compétent. Le juge désigne alors un expert médical. Selon les conclusions de l'expert, le patient choisi de poursuivre la procédure et le juge condamne le médecin à verser des dommages et intérêts. Sinon il peut arrêter la procédure et s'adresser aux compagnies d'assurances pour trouver un terrain d'entente. Tout le long de la procédure le patient peut être aidé d'un médecin conseil en réparation du dommage corporel.

■ Lorsque le patient adresse sa plainte à une juridiction pénale, il peut se constituer partie civile pour être indemnisé sans devoir engager une autre procédure devant une juridiction civile.

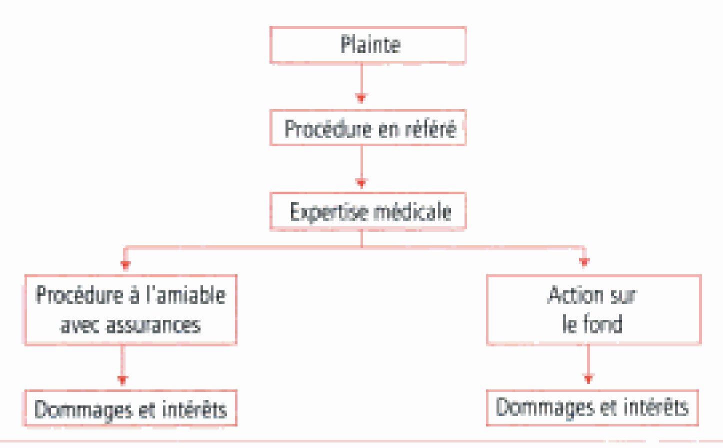


Fig. 10-2. Procédure de la juridiction civile.

■ Le délai de prescription en matière civile est de 10 ans à compter de la date de consolidation du dommage.

III. RESPONSABILITÉ ADMINISTRATIVE

■ Elle est chargée de régler les conflits entre les individus et les administrations (juridiction administrative).

■ Elle s'exerce pour les médecins hospitaliers : il n'y a pas de contrat direct entre les patients et le médecin mais entre le patient et l'hôpital.

■ Cependant l'hôpital peut se retourner contre le médecin et l'affaire est alors amenée devant une juridiction civile. La faute est alors dite détachable du service.

■ Elle peut être mise en jeu pour :
- fautes commises dans le service (diagnostic, thérapeutique, surveillance) ;
- défaut d'organisation du service (absence d'anesthésie par exemple) ;
- défaut d'information du patient ;
- aléa thérapeutique.

■ La loi Kouchner du 4 mars 2002 établit deux catégories de responsabilités :
- responsabilité pour faute médicale. Facile à réparer par le jeu des assurances, des établissements et des praticiens ;
- responsabilité sans faute des établissements pour les accidents nosocomiaux, qui obligent les hôpitaux et les cliniques à améliorer leurs performances en hygiène et santé publique : mieux former les personnels, mieux stériliser, mieux nettoyer, etc. Responsabilité sans faute qui, elle, sera à la charge de la solidarité nationale (Sécurité sociale, ONIAM [Organisme national pour l'indemnisation des accidents médicaux]).

■ Le patient doit toujours adresser une demande d'indemnisation à l'administration hospitalière. La prescription est de 10 ans après la date de consolidation du dommage. S'il y a refus par l'hôpital ou si le patient n'est pas satisfait, la plainte est déposée devant le juge administratif. Contrairement à l'ordre judiciaire, les affaires de l'ordre administratif se déroulent le plus souvent par écrit.

■ Une expertise médicale est aussi demandée par le juge administratif.

■ La décision est susceptible d'appel auprès de la cour d'appel administrative, puis devant le conseil d'État.

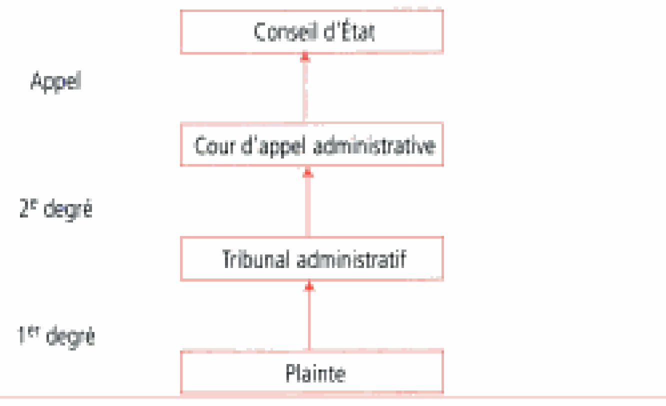


Fig. 10-3. Procédure d'appel dans l'ordre administratif.

IV. RESPONSABILITé DISCIPLINAIRE

- Elle est propre à la fonction de médecin.
- L'Ordre des médecins assure la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession médicale (article L. 4121-2 du Code de la santé publique). Il est indépendant des autres juridictions.
- Elle se réfère au Code de déontologie et au Code de la santé publique.
- Il n'y pas de prescription pour le dépôt de plainte et la procédure est gratuite. O
- Les plaignants peuvent être des patients mais aussi un établissement hospitalier qui veut sanctionner un médecin qui travaille pour lui.
- L'Ordre des médecins comprend deux sections :
  - disciplinaire (défaut d'information, pratique illégale de la médecine, etc.) ;
  - assurances sociales (abus d'honoraires, cotations d'actes, etc.).
- Le Conseil de l'Ordre est partagé en conseils départemental, régional et national : le conseil départemental n'a pas de pouvoir disciplinaire mais règle les conflits à l'amiable et envoie la plainte au conseil régional.
- L'appel de la décision est possible auprès du conseil national.
- Puis l'appel en cassation se fait au niveau du conseil d'État.

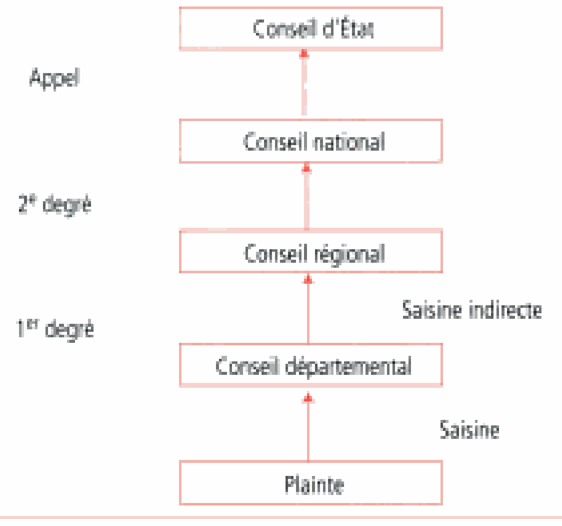


Fig. 10-4. Procédure de plainte devant l'ordre ordinal.

- Les sanctions sont hiérarchisées selon leur gravité :
  - avertissement ;
  - blâme ;
  - interdiction temporaire ou permanente ;
  - radiation.

Fiche **Dernier tour**

Responsabilité médicale, pénale, civile, administrative et disciplinaire

■ La responsabilité médicale s'étend à de nombreuses juridictions :

Juridiction judiciaire		Juridiction administrative	Juridiction ordinale
Pénale	**Civile**		
Tribunal de police Tribunal correctionnel Cour d'assises	Tribunal d'instance Tribunal de grande instance	Tribunal administratif	Conseil régional de l'Ordre des médecins
Chambre des appels correctionnels Cour d'assises d'appel	Chambre civile de la cour d'appel	Cour d'appel administrative	Conseil national de l'Ordre des médecins
Chambre criminelle de la cour de cassation	Chambre civile de la cour de cassation	Conseil d'État	Conseil d'État

■ Faute commise, préjudice et lien entre faute et préjudice sont les trois éléments indispensables pour engager une responsabilité médicale. Cependant depuis la loi du 4 mars 2002, les victimes d'accidents médicaux, d'infections nosocomiales peuvent être indemnisées même s'il n'y pas eu faute médicale.

■ Le lien entre la faute et le préjudice est à la charge du plaignant sauf pour l'information médicale : le médecin doit prouver que l'information a été donnée.

■ La responsabilité administrative n'est engagée que pour les médecins hospitaliers de la fonction publique.

■ Les prescriptions sont variables en fonction des juridictions :
- juridiction pénale : 10 ans pour les crimes, 3 ans pour les délits, 1 an pour les contraventions ;
- juridiction civile : 10 ans après la date de consolidation ;
- juridiction administrative : 4 ans devant l'hôpital, 2 mois devant le juge ;
- juridiction ordinale : absence de prescription.

ITEM 108

Environnement professionnel et santé. Prévention des risques professionnels. Organisation de la médecine du travail

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer le cadre de l'action du médecin **du travail et ses relations avec les autres** partenaires de santé.
- À propos des risques liés aux solvants organiques, au plomb, au bruit et aux vibrations, savoir expliquer les possibilités d'action préventive du médecin du travail.
- Évaluer l'impact du travail sur la santé et **rapporter une pathologie aux contraintes** professionnelles.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 6 Le dossier médical. L'information du malade. Le secret médical.

ITEM 10 Responsabilités médicales pénale, civile, administrative et disciplinaire.

ITEM 20 Prévention des risques fœtaux : infection, **médicaments, toxiques, irradiation.**

ITEM 36 Retard de croissance staturo-pondérale.

ITEM 109 Accidents du travail et maladies professionnelles : **définitions.**

ITEM 120 Pneumopathie interstitielle diffuse.

ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage **des cancers.**

ITEM 157 Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.

ITEM 188 Céphalée aiguë et chronique.

ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.

ITEM 215 Rachialgie.

ITEM 226 Athsme de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 230 Coma non traumatique.

ITEM 257 Lésions ligamentaires et méniscales du genou et de **la cheville.**

➤

ITEM 279 Radiculalgie et syndrome canalaire.

ITEM 294 Altération de la fonction auditive.

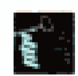
ITEM 297 Anémie.

ITEM 327 Phénomène de Raynaud.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1999, 2003, 2005

2003 : intoxication professionnelle au CO. Diagnostic clinique et paraclinique d'une intoxication au CO. Mesures de prévention collective et individuelle, déclaration en maladie professionnelle ITEM 230.
2005 : asthme professionnel au hamster. Diagnostic clinique et paraclinique d'asthme professionnel. Mesures de prévention collective et individuelle, déclaration en maladie professionnelle ITEM 226.

CONSENSUS 

- Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004, http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view/017CB4C2D36A2D46C1256FD5002CA326/$File/tm3.pdf.
- Réseau de surveillance en agriculture – *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH), 27 octobre 1998, http://www.invs.sante.fr/BEh/1998/9843/beh_43_1998.pdf.
- Décret du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique.
- Arrêté du 13 décembre 1998 relatif à la protection des travailleurs contre l'inhalation des poussières d'amiante.

POUR COMPRENDRE…

Médecine du travail

- En France, 13 500 000 salariés (entreprises privées) sont suivis médicalement. La surveillance des salariés est obligatoire et réglementée par le Code du travail (chapitre IV du Code du travail).
- La médecine du travail existe depuis plus de 50 ans, créée en 1946 elle évolue en fonction des connaissances médicales et scientifiques mais aussi au gré des scandales et de la jurisprudence.
- Depuis 1989, l'Europe impose des directives de santé au travail que chaque pays transpose en droit national (conception de machines dangereuses, risque chimique, etc.).
- Enfin, elle s'inscrit dans une démarche plus générale de santé publique en participant par exemple aux travaux de l'Institut de veille sanitaire par l'étude épidémiologique et le dépistage de maladies professionnelles.

Médecins du travail

- La tâche du médecin du travail est multiple, allant de la décision d'aptitude professionnelle à la mise en place d'une protection collective et individuelle dans une entreprise.

■ Il s'aide de ses connaissances médicales et se forme aux connaissances techniques indispensables pour comprendre le fonctionnement d'une entreprise et d'un poste de travail.

■ Médecin, par définition non choisi par ses patients, le rapport médecin-malade habituel est parfois difficile, d'autant plus que les patients ne sont pas toujours malades et qu'il existe une crainte de la perte d'emploi si on déclare une maladie pouvant entraîner une inaptitude. Il est donc primordial d'instaurer un climat de confiance et de respect pour assurer un suivi et une prévention efficaces.

I. ORGANISATION DE LA MÉDECINE DU TRAVAIL

■ Tous les chefs d'entreprise doivent assurer un suivi médical à leur salarié (article L.230-2 du Code du travail).

■ On distingue deux types de structure :
- les services de médecine d'entreprise (SME) ;
- les services de médecine interentreprises (SMIE à but non lucratif régi par la loi de 1901).

■ L'adhésion est fonction grossièrement du nombre de salariés dans l'entreprise.

En pratique :

■ Les entreprises nécessitant moins de 400 visites doivent adhérer à un SMIE.

■ Les entreprises ayant entre 400 et 2 134 visites peuvent avoir le choix.

■ Les entreprises de plus de 2 134 visites doivent créer leur SME.

■ Font exception les domaines professionnels qui ont leur propre service de santé au travail (boulangerie, banque, etc.). La fonction publique, l'agriculture, l'armée sont assujetties à des services de médecine du travail propres et rattachés à leur ministère de tutelle.

II. ACTION ET CADRE RÉGLEMENTAIRE DU MÉDECIN DU TRAVAIL

■ Le médecin du travail doit éviter toute altération de l'état de santé des travailleurs. 0

■ Son rôle est exclusivement préventif, sauf en cas d'urgence ou d'accident de travail (article L 241-2 du Code du travail) où il peut administrer des soins de premiers secours. 0

■ Il est le conseiller de l'employeur qui reste responsable de la prévention des risques dans son entreprise. Il conseille aussi les salariés et les représentants du personnel. 0

■ Il est pour autant soumis :
- au secret professionnel (médical) comme tous les médecins ; 0

– au secret de fabrication, lorsqu'il a connaissance de formules ou de conceptions confidentielles il ne doit pas les divulguer, il engage alors sa responsabilité civile.

■ Ses missions sont multiples :

– améliorer les conditions de travail dans les entreprises ;

– évaluer l'aptitude des salariés à leur poste de travail ;

– protéger les salariés contre les risques relevés ;

– s'assurer de l'hygiène générale de l'établissement ;

– s'assurer de l'hygiène des services de restauration en entreprise ;

– éduquer et informer.

A. Actions du médecin du travail

1) Activité de tiers temps

■ Cette activité est considérée comme le point essentiel de la prévention dans les milieux de travail. Le médecin est alors aidé par d'autres intervenants à compétence plus technique comme :

– les IPRP (intervenants en prévention des risques professionnels) ;

– les ingénieurs des CRAM (Centres régionaux d'assurance maladie) ;

– les ingénieurs de l'OPPBTP (Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics), etc.

■ Elle comprend :

– les visites des postes de travail pour comprendre les processus de fabrication, les systèmes utilisés, identifier les risques et éventuellement pratiquer des mesures de ces risques ou métrologie (sonométrie, badge de captage de produits chimiques…), s'assurer de la qualité des conditions de travail ;

– les réunions au CHSCT (Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail) ;

– la réalisation d'études (irradiation des mains de chirurgiens orthopédistes lors des scopies) ;

– la rédaction des différents rapports (fiche d'entreprise, rapport annuel, plan d'activité…) ;

– la formation du personnel concernant les risques liés à leur poste ou à leur entreprise, au secourisme dans le milieu du travail.

2) Visite médicale

Les consultations de médecine du travail sont de plusieurs types.

■ Visite d'embauche.

■ Visites systématiques réalisées tous les 2 ans sauf les salariés soumis à une surveillance médicale renforcée (SMR), définies dans l'article R 241-50 du Code du travail :

– handicapés ;

– femmes enceintes dont la surveillance est réglementée notamment en ce qui concerne les produits toxiques dans les recommandations de la Société française de médecine du travail en novembre 2004 : « salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale » ; dans les 6 mois suivant un accouchement ou chez la femme allaitant ;

– pendant 18 mois après le changement de type d'activité ou pour les salariés venant d'entrer en France ;

– tous salariés travaillant dans un secteur soumis à réglementation (amiante, plomb, rayonnements ionisants, milieu hyperbare…) ;

– tous salariés travaillant dans un secteur où un accord de branche a abouti à une SMR ;

– travailleurs de moins de 18 ans.

– Le médecin juge alors de la fréquence des visites et des examens à réaliser, elle est en général annuelle sauf disposition particulière.

- Visites de reprise après un arrêt de travail faisant suite à :

  – un accident de travail ou un arrêt maladie d'origine professionnelle de plus de 8 jours ;

  – un arrêt maladie de plus de 3 semaines ;

  – un congé maternité.

- Visite de pré-reprise pour le salarié étant en arrêt prolongé (après un accident de travail, une maladie, ou une maladie professionnelle) avec une modification probable de son aptitude :

  – elle permet de programmer un changement de poste ou un reclassement ;

  – cette visite peut être demandée par le salarié ou son médecin traitant mais en aucun cas par le médecin du travail ni par l'employeur.

- À l'issue de ces visites, à l'exception de la visite de pré-reprise, le médecin conclut sur l'aptitude du salarié à son poste de travail :

  – cette aptitude est limitée dans le temps et pour un poste bien déterminé ;

  – elle doit respecter le secret professionnel, ne comportant aucune information médicale.

- En cas d'accident de travail ou de maladie professionnelle, le salarié est protégé. S'il est déclaré inapte, l'employeur doit proposer un reclassement dans le mois qui suit, sinon il doit lui verser des indemnités.

- Si la santé d'un ou plusieurs salariés est en danger, le médecin déclare une inaptitude temporaire, visite le poste du travail et propose des modifications de poste. Puis, quand le salarié reprend son travail, il est vu par le médecin 2 fois à 2 semaines d'intervalle.

- En cas de litige entre le médecin du travail, le salarié ou l'employeur, le recours se fait auprès de l'inspection du travail.

■ Avant que le salarié ne parte de l'entreprise (retraite, changement de société), le médecin remet une attestation d'exposition au salarié pour qu'il ait droit à une surveillance médicale post-professionnelle.

3) Dossiers médicaux

■ Les dossiers de médecine du travail sont confidentiels comme les autres dossiers médicaux. Ils contiennent principalement :

– la nature du poste de travail ;
– le calendrier professionnel du salarié ;
– le détail de l'examen clinique ;
– les résultats des examens réalisés ;
– l'attestation d'exposition fournie par le médecin du travail ;
– la fiche d'exposition réalisée par le médecin ;
– la fiche d'aptitude ne comportant aucune information couverte par le secret médical.

■ Selon la loi de 1986 (R 241-56), ce dossier ne peut être communiqué qu'aux inspecteurs régionaux du travail ou, à la demande de l'intéressé, au médecin de son choix.

■ Depuis le 4 mars 2002, il peut être communiqué directement au patient ITEM 6.

■ En l'absence de dispositions particulières, le dossier est conservé 5 ans après le départ du salarié de l'entreprise et soumis au secret médical.

■ Pour les salariés soumis à un risque de maladie professionnelle indemnisable, le dossier est conservé plus longtemps (50 ans pour l'amiante, 12 ans pour le plomb…).

B. Relations médecin du travail et médecin traitant

■ Cette collaboration se fait dans l'intérêt du salarié. Cependant la communication des informations sur un patient ne se réalise qu'entre personnes concourant aux soins du patient. Or la médecine du travail n'est pas curatrice. C'est pourquoi le médecin traitant ne peut communiquer ses informations qu'avec l'accord du patient et par son intermédiaire.

■ Lorsque le médecin du travail détecte une pathologie il doit encourager le patient à consulter son médecin traitant. Si le cas est sérieux, il peut d'ailleurs le joindre directement puisqu'il y va de l'intérêt du patient et qu'il est alors impliqué dans les soins du patient.

■ La décision d'aptitude est un acte juridique qui engage la responsabilité professionnelle, juridique et morale du médecin du travail :

– il peut se faire aider par le médecin traitant avant de conclure ;
– seul l'avis final du médecin du travail est pris en compte par l'employeur, jamais un certificat établi par un médecin traitant ITEM 10.

- Le médecin du travail n'établit jamais d'arrêt de travail. Il renvoie le salarié vers son médecin traitant avec une lettre explicative si besoin.
- Lors d'une suspicion de maladie professionnelle, le médecin traitant peut contacter le médecin du travail pour avoir des informations sur le poste de travail.
- Lors de la visite de pré-reprise, la concertation est primordiale pour assurer les meilleures conditions de reprise de travail (temps partiel, changement de poste…).
- Lorsque le salarié quitte l'entreprise, notamment quand il a été exposé à des substances toxiques, le médecin du travail lui restitue une attestation d'exposition et un résumé de son dossier médical afin que le médecin traitant puisse assurer une surveillance post-professionnelle adaptée.

III. PRÉVENTION DU RISQUE PROFESSIONNEL

- Elle est issue d'une politique nationale et européenne et associée à une volonté de maîtrise de la pollution environnementale en général.
- L'article L 230-2 du Code du travail insiste sur les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs.
- Elle est l'objectif principal du médecin du travail. Mais elle est de la responsabilité de l'employeur, aidé du médecin.
- Le décret du 5 novembre 2001 oblige l'employeur à rédiger un document complet ou document unique énumérant les risques professionnels retrouvés dans son entreprise. Il doit être actualisé tous les ans et disponible :
  - au CHSCT ;
  - chez le médecin du travail, les délégués du personnel, les salariés exposés, l'inspecteur du travail et autres agents de prévention.

- Les risques professionnels sont multiples :
  - risque chimique (solvants, plomb, etc.) ;
  - risque biologique (accident avec exposition au sang) ;
  - risque physique (bruit, vibrations, rayonnements ionisants, etc.).

A. Niveaux de prévention

Il existe trois niveaux de prévention :

- primaire ;
- secondaire ;
- tertiaire.

1) Prévention primaire

- Diminuer l'incidence des phénomènes morbides en relation avec une activité
0 professionnelle (accident de travail et maladie professionnelle).
- Les moyens mis en œuvre sont collectifs et comprennent par exemple :
  – l'évaluation des risques : document unique, visite de poste, réseau de surveillance, registres de maladies professionnelles, des accidents de travail… ITEM 109 ;
  – la suppression des risques : limiter ou supprimer l'utilisation de produits dangereux…
- Une information et une formation des agents de prévention et des salariés exposés.
- La mise en place de bonnes pratiques (signalisation, hygiène générale, etc.).

2) Prévention secondaire

0 - Diminuer la prévalence de la morbidité.
- Les moyens mis en œuvre sont collectifs et individuels. Ils comprennent par exemple :
  – l'évaluation des risques ;
  – la suppression des risques.
- Une information et une formation des agents de prévention et des salariés exposés.
- La mise en place de bonnes pratiques (signalisation, hygiène générale, etc.).

3) Prévention tertiaire

- Éviter l'aggravation de maladie d'origine professionnelle et favoriser l'inser-
0 tion des personnes handicapées.
- Adaptation ou changement de poste.
- Reclassement professionnel.

B. Acteurs de prévention

Au sein de l'entreprise, l'employeur, le médecin du travail, le CHSCT ou les délégués du personnel sont les principaux acteurs.

1) Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT)

- Il est obligatoire dans les entreprises de plus de 50 salariés. Il comprend :
  – le chef d'établissement ;

– une délégation du personnel ;
– des invités : médecin du travail, chef de sécurité, autres…

■ Il a pour mission de :
– contribuer à la protection de la santé et de la sécurité des salariés ;
– améliorer les conditions de travail.

■ Il peut dans certaines situations se faire assister d'un expert.

■ Le CHSCT se réunit au moins une fois par trimestre et après chaque accident. Il doit également être convoqué si deux de ses membres en font la demande.

■ L'employeur doit fournir au CHSCT toutes les informations nécessaires à l'exercice de sa mission en lui transmettant une fois par an :
– un rapport sur la situation de l'établissement dans le domaine de l'hygiène, de la sécurité et des conditions de travail ;
– un programme annuel de prévention des risques professionnels et d'amélioration des conditions de travail.

■ En l'absence de CHSCT, ce sont les délégués du personnel qui exercent les attributions normalement dévolues au comité.

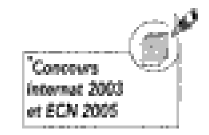
2) Organismes de prévention

■ Les ministères du Travail et de la Santé financent des organismes intervenant dans la prévention :
– ARACT : Agence régionale de l'amélioration des conditions de travail ;
– Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
– CRAM : Centres régionaux de l'assurance maladie.

■ Des institutions privées ou publiques s'investissent dans la recherche et les études de nouveaux matériaux, machines, équipements de prévention, etc. :
– INRS : Institut national de recherche et sécurité ;
– INRETS : Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité ;
– IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

■ L'inspection du travail et les CRAM ont plus une activité de contrôle dans les entreprises.

C. Moyens de prévention*



1) Prévention collective

■ Concerne tous les moyens réalisés pour diminuer le risque à l'échelon d'un groupe exposé.

■ Elle est la première à mettre en œuvre avant la prévention individuelle car plus efficace.

■ Elle comprend par exemple :
– l'évaluation des risques : analyse de poste, analyse de l'exposition, recensement des situations à risque, recensement des personnels exposés, mesures (bruit, dosage atmosphérique…) comparées à des valeurs limites réglemen-

taires ou non, analyse du danger (effets des produits sur l'organisme humain, étiquetage des produits chimiques, bibliographie…) ;

– remplacement des procédés les plus dangereux, remplacement de produits toxiques, étiquetage… ;

– équipement de sécurité des machines ;

– travail en système clos, cloisonnement des postes ;

– signalisation ;

– système d'aspiration et ventilation générale ;

– information du personnel ;

– formation aux gestes de premiers secours, aux gestes à faire en cas d'urgence, à la sécurité (feu, explosion, chute d'engin, déversion de produit chimique, etc.).

2) Prévention individuelle

Quand la prévention collective n'est pas suffisante, que le salarié reste exposé de manière non négligeable à un risque ou lorsque la prévention collective n'est pas applicable, on utilise des équipements de prévention individuelle adaptée au risque (un masque chirurgical n'est pas efficace contre les gaz toxiques) : gants, masque, casque et chaussures de sécurité, lunettes, protection auditive, etc..

IV. SITUATIONS À RISQUE

A. Exposition aux solvants organiques (tableau n° 84 du régime général)

1) Définition

- Les solvants sont utilisés :
  – dans l'industrie chimique comme agent d'extraction, de purification,de synthèse, comme dissolvant des résines, vernis, peinture, colles, dégraissant des pièces métalliques, nettoyant à sec du linge ;
  – dans l'industrie pharmaceutique (principe actif médicamenteux).
- Gaz volatiles, les solvants sont absorbés majoritairement par voie respiratoire. Très lipophiles, ils sont absorbés aussi par voie percutanée.
- Par cette propriété chimique, ils se lient aux éléments graisseux et ont deux effets majeurs : atteintes cutanées et neurologiques.

2) Risque

Leurs effets sur la santé sont les suivants :

- toxicité aiguë :
  – neurologique : céphalée, nausée, sensation ébrieuse, coma ;
  – irritation : brûlure ;
  – pneumopathie d'inhalation.

- toxicité chronique :
  - irritants cutanéo-muqueux (dermite, brûlure, kératite, pharyngite…) ;
  - dépresseurs du système nerveux central (syndrome psycho-organique) entraînant des troubles de l'attention, une fatigue, des insomnies, des troubles de l'humeur jusqu'au syndrome démentiel ITEM 188 ;
  - fœtotoxiques (malformations, fausses couches) ITEM 20 ;
  - atteinte rénale : aggravation de maladie rénale pré-existante ;
  - atteinte cardiaque si forte exposition avec troubles du rythme ;
  - atteintes particulières :
    - neuropathie périphérique avec le n-héxane,
    - hémopathie (leucémie myéloïde chronique) avec le benzène.

Afin d'apprécier le risque réel encouru par les salariés, il faut :

- analyser l'exposition :
  - évaluer la consommation quotidienne de produits (compter le nombre de bidons utilisés, etc.) ;
  - recenser le nombre de salariés exposés régulièrement ;
  - mesurer la concentration atmosphérique sur les lieux de travail à comparer avec les concentrations réglementaires (VME : valeur maximale d'exposition) :
    - en pratique elle est réalisée par des capteurs disposés sur les lieux de travail ;
    - on peut aussi évaluer l'imprégnation des salariés en mesurant la quantité de produit ou métabolites dans les liquides biologiques (IBE : indice biologique d'exposition) ;
    - si des éléments paracliniques montrent une exposition trop importante (> VME) ou une intoxication, le salarié est rendu inapte jusqu'à ce que les conditions de travail soient améliorées.
- estimer le danger :
  - recherche bibliographique ;
  - études en cours.

3) Prévention

Il faut vérifier et améliorer la prévention dans l'entreprise :

- protection collective :
  - ventilation mécanique adaptée ;
  - aspiration des vapeurs à la source ;
  - signalisation ;
  - éviter les mélanges ;
  - remplacement possible du toxique par un autre moins nocif ;
  - ne pas utiliser près d'une source de chaleur ;

– éducation (ne pas fumer ni manger) ;

– information et formation du personnel (fermer les bidons, ouvrir les fenêtres si pas de ventilation, ne pas se nettoyer les mains avec ces produits) ;

– points d'eau accessibles.

0 Par ailleurs, les industriels ne doivent pas commercialiser des produits contenant plus de 0,1 % de benzène.

- protection individuelle :

0 – porter des gants et des masques adaptés lors de l'utilisation des ces produits.

- surveillance médicale :

– dépister les symptômes (examen clinique, dosage d'IBE, NFS si besoin…) ;

– ne pas mettre aptes des patients présentant une contre-indication possible : antécédents neurologiques… ;

0 – changer de poste les femmes enceintes.

0 ▪ déclarer en maladie professionnelle si découverte de symptômes.

La surveillance des effets des solvants à grande échelle sur la santé est primordiale. Le BEH du 27 octobre 1998 monte l'importance de la mise en place de réseau de surveillance en agriculture où les moyens de précaution sont très limités.

B. Exposition au bruit (tableaux n°42 et 46 du régime général)

1) Définition

0 ▪ Un bruit est dangereux dés lors qu'il est intense, aigu, impulsionnel et perçu sur une longue période de travail.

- Les métiers exposés sont par exemple : les travaux de martelage, de forage, de projection, de fraisage, d'embouteillage, tronçonnage, broyage.

2) Risque

- L'exposition concerne les travailleurs du poste mais aussi leur entourage.

0 ▪ La surdité professionnelle au bruit est reconnue dans le tableau n°42 et est typiquement une surdité de perception bilatérale, symétrique ne s'aggravant pas après l'arrêt de l'exposition.

- La mesure de bruit se fait par un sonomètre (mesures instantanées) ou un dosimètre (mesures sur 8 heures de travail) ou quelques fois les deux.

- La surveillance médicale comprend l'examen clinique et en particulier une otoscopie :

– éliminant les diagnostics différentiels (surdité toxique…) ;

– ou recherchant des contre-indications au poste (antécédent cochléaire, otospongiose, perforation tympanique).

■ Les tests d'audimétrie tonale dépistent une baisse de l'audition, les autres explorations sont faites par un ORL ITEM 294.

■ La surdité professionnelle secondaire au bruit suit une évolution en 4 stades (dégénérescence des cils des cellules neurosensorielles) :
- fatigue auditive ;
- latence ;
- scotome à 4 000 Hz ;
- surdité installée irréversible.

■ La surdité professionnelle est aggravée par la presbyacousie de sénescence.

■ Le bruit crée aussi une fatigue, une anxiété, un trouble de l'attention.

3) Prévention

■ Prévention collective, elle repose sur :
- une meilleure conception des machines (encoffrement, insonorisation) ;
- un traitement acoustique des locaux ;
- une diminution du nombre de salariés exposés ;
- une signalisation des zones bruyantes ;
- une formation du personnel au risque et aux moyens de prévention.

■ Prévention individuelle : l'utilisation des casques et bouchons d'oreille moulés ou jetables constitue la seule prévention individuelle, que l'employeur doit légalement assurer.

■ Surveillance médicale par examen clinique et audiométrie.

■ La réglementation (décret de 2006) détermine un seuil de 80 dB dit d'alerte, qui impose que soient mises à disposition les protections individuelles.

■ À partir de 85 dB, seuil de danger, l'employeur doit s'assurer que ces protections sont bien portées.

■ Pour ceux exposés à plus de 87 dB, il est remis une fiche d'exposition et le dossier est conservé 10 ans après cessation d'activité.

C. Exposition aux vibrations (tableaux n° 97 et 69A du régime général [RG], 57 et 29A du régime agricole [RA])

1) Définition

■ D'après la réglementation on différencie :
- vibration transmise aux mains et aux bras : vibration mécanique qui entraîne des troubles vasculaires, des lésions ostéo-articulaires ou des troubles neurologiques ou musculaires (tableau n° 69) ITEMS 257, 279, 327 ;
- vibration transmise à l'ensemble du corps : vibration mécanique qui entraîne des lombalgies et des microtraumatismes de la colonne vertébrale (tableau n° 97) ITEMS 215, 279.

■ Les vibrations se définissent selon leur fréquence et leur amplitude.

2) Risque

Les atteintes sont variables selon les fréquences :

a) Fréquences inférieures à 40 Hz

Ce sont celles des marteaux-piqueurs. Elles sont responsables de :

■ Arthrose hyperostosante du coude, plus rarement de l'épaule ou du poignet.

■ Nécrose aseptique du semi-lunaire. Elle se manifeste par :
- une douleur du poignet ;
- une limitation des mouvements d'extension ;
- une douleur à la palpation de la fossette dorsale du carpe.

■ Nécrose aseptique du scaphoïde. Cette atteinte survient surtout s'il y a traumatismes répétés de l'éminence thénar (1 % des sujets exposés en sont atteints).

■ Épicondylites et épitrochléites.

■ Syndromes du canal carpien.

■ Troubles angioneurotiques (peu fréquents).

b) Fréquences comprises entre 40 et 300 Hz

■ Elles se traduisent par des déplacements de 0,5 à 5 mm.

■ Elles sont produites par les machines tournantes du type meuleuses.

■ Apparaissent des troubles angioneurotiques dont le syndrome de Raynaud. Il s'agit d'une ischémie distale induite par les vibrations.

c) Fréquences supérieures à 300 Hz

■ Elles se traduisent par des déplacements de quelques centièmes de millimètres.

■ Elles sont dues à tous les engins tournant à haute vitesse (polisseuse). Les vibrations entraînent rapidement après l'exposition un tableau constitué par :
- paresthésies, sensations de brûlure de la main qui lentement remonteront jusqu'à l'épaule ;
- hypertonie musculaire ;
- mains rouges et œdématiées.

D. Affections dues aux chocs répétés

1) Définition

■ Certains travaux nécessitent l'utilisation répétée du talon de la main comme outil de percussion directe.

■ Ce geste professionnel peut être à l'origine du syndrome du marteau hypothénar.

■ Il s'agit d'un accès d'ischémie distale limité au territoire de l'artère cubitale.

2) Risque

La conduite prolongée de véhicules peut entraîner l'apparition de :

- lombalgies ;
- dorsalgies ;
- lombosciatiques ;
- lombocruralgies.

3) Prévention

La prévention repose sur :

- le choix de machines ergonomiques ;
- la limitation du temps d'exposition avec instauration de pauses ;
- la recherche d'autres procédés ;
- l'installation de poignées ou siège anti-vibrations ;
- la surveillance médicale.

E. Exposition au plomb (tableaux n°1 et 18 du régime général)

1) Définition

- Nature des expositions professionnelles :
  - extraction du plomb, fonte, batteries ;
  - travail sur câbles ;
  - fabrication de pigments ;
  - réfection de bâtiments, etc.
- L'absorption professionnelle est respiratoire par inhalation des vapeurs et poussières de plomb. Elle est classiquement digestive chez l'enfant ITEMS 36, 195.
- Une fois absorbé, le plomb se fixe principalement dans l'os. Le plomb sanguin est majoritairement érythrocytaire et perturbe la synthèse de l'hème inhibant l'hème synthase. Il en résulte une accumulation d'ALA (acide-delta aminolévulinique) et de la protoporphyrine zinc (ZPP), produits de synthèse intermédiaires.

2) Risque

Les effets sur la santé sont :

- toxicité aiguë : rare, comprenant :
  - des signes digestifs (douleurs, diarrhées, vomissements) ;
  - des signes hématologiques avec hémolyse ;
  - des atteintes rénales et hépatiques.
- toxicité chronique : saturnisme :
  - atteinte digestive : douleur abdominale, constipation ;
  - atteinte neurologique :
    - neuropathies périphériques (paralysie antibrachiale),

• atteinte centrale avec irritabilité, trouble du sommeil, conduisant à une forme plus aiguë comprenant une apathie, des convulsions et un coma avec hypertension intracrânienne ;

– atteinte hématologique : anémie normochrome, normocytaire ou microcytaire, due à une perturbation de la synthèse de l'hème mais aussi à une toxicité membranaire directe. Elle est décelable à partir d'une plombémie à 400 microgrammes/L ITEM 297 ;

– atteinte rénale : tubulopathie proximale avec fuite de protéines de bas poids moléculaire. Puis apparition d'une fibrose tubulo-interstitielle ;

– atteinte osseuse : ostéoporose, relargage de plomb stocké dans l'os trabéculaire avec risque d'accès aigu de saturnisme ;

– tératogène, fœtotoxique ;

– signes d'imprégnation classiques mais rares : liseré de Burton, semis de Sonkin.

■ On évalue le risque encouru par les salariés en pratiquant un dosage atmosphérique, dont la limite maximale admissible est de 0,1 mg/m^3 sur 8 heures de travail. Si cette valeur est dépassée, un nouveau contrôle est effectué.

■ Surveillance médicale :

– elle est renforcée si l'atmosphère contient plus de 0,05 mg/m^3 ;

– elle comprendra un examen clinique complet, une NFS, une créatinémie et le dosage d'un indicateur biologique (ALA urinaire ou ZPP plasmatique) ;

– le dossier contient la fiche d'exposition et il sera conservé 50 ans après le départ du salarié ;

– l'aptitude est discutée en fonction des résultats ;

– un salarié peut être inapte temporairement, le temps pour lui d'évacuer le plomb (traitement médical) et pour l'entreprise d'adapter la protection.

3) Prévention

La prévention collective et individuelle repose sur :

■ le contrôle de l'exposition atmosphérique ;

■ la substitution si possible ;

■ le captage des poussières à la source ;

■ le travail en vase clos avec vestiaires séparés (vestiaire propre de vêtements de ville et sale avec les vêtements de travail) et douches ;

■ la formation et l'information du personnel ;

■ la protection individuelle : gants, chaussures, masques, coiffures et vêtements de protection selon le niveau d'exposition ;

■ l'éviction des femmes enceintes, des jeunes travailleurs, des salariés ayant des antécédents hématologiques (thalassémie, déficit en G6PD) ;

- la pratique systématique à l'embauche d'une NFS, une plombémie, un dosage d'ALAU (acide delta-amino-lévulinique urinaire) et créatinine plasmatique.

F. Exposition à l'amiante (tableaux 30 et 30 bis du régime général)

1) Définition

- Le terme d'amiante regroupe des fibres minérales naturelles appartenant aux groupes des serpentines et des amphiboles. Ces fibres ont de multiples propriétés physico-chimiques : résistance à l'usure, à la chaleur, de faible conductivité. C'est pourquoi l'amiante a longtemps été utilisé dans les matériaux de BTP (plaques ondulées, plaques isolantes, faux plafonds, enduits de tuyaux, etc.). Or on sait maintenant qu'il s'agit d'un produit cancérigène, et son importation en France est interdite depuis 1997.
- Les expositions sont multiples :
  - extraction de minerai de roches amiantifères ;
  - manipulation des produits contenant de l'amiante (amiante-ciment, amiante-plastique, amiante-caoutchouc, garniture de friction, etc.) ;
  - calorifugeage de produits amiantés ;
  - démolition de matériaux contenant de l'amiante ;
  - filage et tissage des fibres d'amiante ;
  - usinage, ponçage, découpe de produits amiantés ;
  - pose et dépose de produits amiantés ;
  - entretien de surfaces contenant de l'amiante (dalles de sol), etc.
- La pénétration se fait essentiellement par inhalation de particules en suspension :
  - le diamètre des fibres détermine la profondeur de poumon atteint et donc la dangerosité de ce produit ;
  - les fibres se déposent sur les bifurcations bronchiques mais on en retrouve aussi dans la plèvre et les ganglions lymphatiques.

2) Risque

- La toxicité est chronique avec atteinte pulmonaire majoritairement :
  - atteinte du poumon : fibrose pulmonaire ou asbestose ITEM 120 ;
  - atteinte de la plèvre : plaques pleurales le plus souvent pariétales calcifiées, bilatérales et fibrose pleurale par réaction inflammatoire associée parfois à des atélectasies d'enroulement ;
  - cancers pulmonaires : cancer broncho-pulmonaire et mésothéliome ITEMS 139, 157.
- Une toxicité aiguë avec exposition massive à des poussières est possible mais le mécanisme est non spécifique de l'amiante et la prise en charge sera symptomatique, en milieu hospitalier pour éviter et surveiller l'apparition d'une détresse respiratoire.

3) Prévention

La prévention se base sur une réglementation très stricte avec des obligations différentes selon les activités : décret du 7 février 1996 relatif à la protection des travailleurs contre l'inhalation de poussières d'amiante, modifié par le décret du 23 décembre 2003.

a) Prévention collective

- Elle se base toujours sur l'information et la formation des salariés sur les risques médicaux, les moyens de prévention et de protection individuelle.
- Il sera toujours nécessaire de faire une évaluation des risques et des contrôles réguliers de la teneur en fibres dans l'atmosphère.
- Les zones de travaux devront être le plus souvent en appareils clos par un confinement de la zone, avec des systèmes d'aspiration de poussières ou quand ce n'est pas possible dans une atmosphère humide pour éviter le soulèvement des particules.
- Les déchets suivent un parcours bien défini, dans des conteneurs étanches et étiquetés.

b) Prévention individuelle

- Les ouvriers doivent pouvoir changer leur tenue et rentrer propres à leur domicile (risque de cancers survenus chez les personnes de l'entourage après avoir lavé les bleus de travail…).
- Ils ont des appareils de protection respiratoire efficaces, des surblouses imperméables et jetables.
- Le médecin du travail a pour mission de contrôler les chantiers et de donner son avis sur les mesures de prévention.
- Il mènera une surveillance renforcée des salariés exposés.
- Avant l'embauche, il devra :
  - éliminer les antécédents pulmonaires susceptibles d'être aggravés par l'exposition (asthme) ;
  - évaluer la capacité à travailler dans des conditions physiques difficiles (avec masque, milieu parfois humide, survêtements lourds) ;
  - comprendre l'utilisation de moyens de protection individuelle ;
  - compléter l'examen par une radiographie des poumons et des EFR qui serviront d'examens initiaux.
- Pendant l'exposition, une radiographie de thorax et des EFR seront réalisées tous les 2 ans, un examen clinique est effectué chaque année.
- À la sortie de l'entreprise, le médecin remettra une attestation d'exposition et une fiche d'exposition afin de permettre au salarié de poursuivre une surveillance régulière dite surveillance post-professionnelle.

■ Si le salarié n'est plus exposé mais travaille toujours dans l'entreprise, il bénéficiera d'une surveillance post-exposition.

4) Indemnisation spécifique

■ En cas d'apparition de pathologies dues à l'amiante, le salarié sera pris en charge par la Sécurité sociale et le FIVA (Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante).

■ Le FIVA est un établissement public national à caractère administratif placé sous la tutelle des ministres chargés de la Sécurité sociale et du Budget.

■ Il est financé par une dotation annuelle de l'État et de la branche accidents du travail et maladies professionnelles de la Sécurité sociale.

■ Les personnes victimes de pathologies liées à l'exposition à l'amiante et leurs ayants droit peuvent obtenir du FIVA la réparation intégrale de leurs préjudices. Cette indemnisation vient compléter celle réalisée par ailleurs, notamment par les régimes de Sécurité sociale, pour assurer une réparation intégrale.

■ Le FIVA permet d'éviter aux victimes une procédure contentieuse.

Fiche **Dernier tour**

Environnement professionnel et santé. Prévention des risques professionnels. Organisation de la médecine du travail

■ Le médecin du travail est un acteur de prévention et de conseil intervenant dans 0 :
- l'aptitude du salarié au poste de travail 0 ;
- le dépistage de maladie professionnelle ou de pathologie contre-indiquant le poste 0 ;
- la protection des salariés par mise en place d'une prévention collective et individuelle 0 ;
- la formation et l'information des salariés 0 ;
- la surveillance médicale simple ou renforcée 0.

■ Son action se divise en :
- activité de tiers temps avec visite des postes de travail 0 ;
- visite médicale :
  - d'embauche,
  - systématique,
  - de reprise,
  - de pré-reprise. Pas d'aptitude lors de cette visite 0.

■ Le risque professionnel est la multiplication d'une exposition et d'un danger :
- exposition : nombre de salariés exposés, temps d'exposition, présence ou non de moyens de protection, métrologie, dosage d'IBE 0 ;
- danger : recensement des situations dangereuses, étiquetage, bibliographie, études 0.

La prévention de ce risque professionnel est à la charge de l'employeur, conseillé par le médecin du travail. Suite à l'évaluation de ces risques professionnels, l'employeur doit rédiger un document unique, énumérant ces risques et les moyens de prévention mis en œuvre.

■ La prévention peut être :
- primaire (diminuer l'incidence des accidents de travail et de maladies professionnelles par la formation et l'information des salariés) 0 ;
- secondaire (diminuer la prévalence et la morbidité par la surveillance et le dépistage de pathologies professionnelles) 0 ;
- tertiaire (éviter l'aggravation par l'éviction au poste et faciliter la réinsertion des salariés malades) 0.

■ En pratique, dans l'entreprise, deux préventions sont à réaliser 0 :
- collective : moyens réalisés pour diminuer le risque à l'échelon d'un groupe exposé par remplacement des toxiques par des produits moins nocifs, signalisation du danger, travail en vase clos, information, formation, aménagement de poste, sécurité des machines.... ;
- individuelle : équipements de prévention personnels.

Fiche Dernier tour

■ Risque chimique :

	Solvants organiques	Plomb
Modes d'exposition	Respiratoire et cutanée	Respiratoire
Valeurs limites réglementaires	Variable selon les solvants	Concentration dans air < 0,10 mg/m^3 IBE limite : 300 µg/l chez la femme et 400 µg/l chez l'homme
Signes cliniques	Neurologiques Irritants cutanéo-muqueux Fœtotoxique	Digestifs Hématologiques Rénales Neurologiques Fœtotoxique
Surveillance médicale et technique	Métrologie : dosage atmosphérique Biométrologie : dosage de résidus urinaires ou leurs métabolites	Métrologie : dosage atmosphérique Biométrologie : NFS, plombémie, dosage des ALA urinaire, créatininémie, dosage des ZPP. => surveillance médicale renforcée à partir de 0,05 mg/m^3 dans l'air ou si plombémie > 200 µg/l chez l'homme et 100 µg/l chez la femme
Prévention	**Collective** : ventilation, aspiration à la source, substitution si possible, utilisation minimale de produit **Individuelle** : masque et gants	**Collective** : peinture au plomb interdite, substitution des produits, vase clos, captage à la source, locaux aménagés (vestiaire double) **Individuelle** : gants, masque, vêtements de protection jetables
Tableau de maladies profesionnelles	N° 84 du RG N° 48 du RA	N° 1 du RG N° 18 du RA

■ Risque physique :

	Bruit	Vibrations
Pathologies associées	Surdité de perception bilatérale symétrique et irréversible	Lésions vasculaires Lésions ostéo-articulaires Lésions neurologiques
Limites réglementaires existantes	> 85 dB entraîne une surveillance spéciale	
Surveillance médicale et technique	Sonométrie ou dosimétrie sur les lieux de travail Otoscopie et audiométrie tonale	Examen clinique et tests adaptés en fonction des étiologies (radio, EMG)
Prévention	**Collective** : machines adaptées, encoffrement de la zone bruyante **Individuelle** : casque, bouchons d'oreille	Amélioration ergonomique des machines Aménagement des sièges
Tableau de maladies profesionnelles	N° 42 du RG N° 46 du RA	N° 97 et 69A du RG N° 57 et 29A du RA

ITEM 109

Accidents de travail et maladies professionnelles : définitions

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Définir un accident de travail, une maladie professionnelle, une incapacité permanente, une consolidation.
- Se repérer dans les procédures et en comprendre les enjeux.

LIEN TRANSVERSAL



Environnement professionnel et santé. Prévention des risques professionnels. Organisation de la médecine du travail.

Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1999, 2004, 2007



1999 : entorse de cheville chez un peintre en bâtiment. Procédure de la déclaration de l'accident de travail. Procédure de l'indemnisation. Actions du médecin du travail.
2004 : lombalgie suite à un effort de soulèvement. Définition d'un accident de travail.
2007 : athsme professionnel du boulanger. Diagnostics clinique et paraclinique. Modalités de déclaration. Préventions individuelle et collective.

CONSENSUS



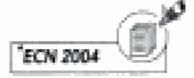
- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

- Les accidents de travail (AT) et maladies professionnelles (MP) sont pris en charge par la branche AT/MP de la Sécurité sociale (autres branches : maladie, vieillesse, famille). Leurs définitions et leurs modalités de prise en charge sont réglementées par le Code de la Sécurité sociale.
- En 2003, la branche accidents du travail et maladies professionnelles de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a indemnisé 1,5 million d'accidents du travail. Parmi ces accidents, 750 000 ont donné lieu à un arrêt de travail.

- À l'échelon national, on compte environ 41 accidents du travail avec arrêt de travail pour 1 000 salariés. Leur nombre baisse mais leur gravité augmente d'après une étude du Bureau international du travail.
- Certains secteurs d'activités sont plus touchés que d'autres. Il varie de 11,4 pour 1 000 dans le secteur des activités de service (banques, assurances, etc.) à près de 92 pour 1 000 dans le secteur du BTP.
- Il y a une augmentation des déclarations de maladies professionnelles, parce que les salariés sont mieux informés et les médecins sont mieux formés. Il s'agit aussi d'un axe de priorité pour le ministère du Travail qui insiste sur l'amélioration de la prévention. En 2003, il y a eu 40 000 déclarations de maladies professionnelles. Les lésions les plus fréquentes sont les atteintes musculo-squelettiques et articulaires.
- Afin de réduire ces accidents et maladies professionnels, la prévention est l'outil primordial. Elle doit être primaire, secondaire et tertiaire ITEM 108.
- Enfin, le rôle du médecin est également préventif, par l'évaluation des risques et la prévention collective et individuelle qui doit être mise en place ITEM 108.
- Dans la fonction publique, on parle d'accident contracté dans le service.

I. ACCIDENT DE TRAVAIL



A. Définitions*

Articles L 411-1 et L 411-2 du Code de la Sécurité sociale.

1. Accident de travail

- « Est considéré comme accident du travail, quelle qu'en soit la cause, l'accident survenu par le fait ou à l'occasion du travail à toute personne salariée ou travaillant, à quelque titre ou en quelque lieu que ce soit, pour un ou plusieurs employeurs ou chefs d'entreprise. »
- Il est précisé, d'après la jurisprudence, que l'accident de travail est caractérisé par l'action violente et soudaine d'une cause extérieure provoquant au
0 cours du travail une lésion de l'organisme dans certaines conditions.
- Plus récemment on note que « la brusque apparition au temps et sur les lieux de travail d'une lésion physique constitue à elle seule un accident présumé imputable au travail, sauf preuve que celui-ci y est totalement étranger » (cour de cassation, 1970).
- Ainsi, c'est à l'employeur ou à la caisse d'assurance maladie de prouver que l'activité professionnelle n'intervient pas dans les lésions observées chez le salarié.

2. Accident de trajet

Est également considéré comme accident du travail, lorsque la victime ou ses ayants droit apportent la preuve que l'ensemble des conditions ci-après sont

remplies ou lorsque l'enquête permet à la caisse de disposer sur ce point de présomptions suffisantes, l'accident survenu à un travailleur, pendant le trajet d'aller et de retour, entre :

- la résidence principale, une résidence secondaire présentant un caractère de stabilité ou tout autre lieu où le travailleur se rend de façon habituelle pour des motifs d'ordre familial et le lieu du travail. Ce trajet peut ne pas être le plus direct lorsque le détour effectué est rendu nécessaire dans le cadre d'un covoiturage régulier ;
- le lieu du travail et le restaurant, la cantine ou, d'une manière plus générale, le lieu où le travailleur prend habituellement ses repas, et dans la mesure où le parcours n'a pas été interrompu ou détourné pour un motif dicté par l'intérêt personnel et étranger aux nécessités essentielles de la vie courante ou indépendant de l'emploi.

Dans ce cas, le salarié doit prouver par des constats ou témoignages qu'il y a imputabilité du trajet. Par ailleurs, un écart de trajet n'ayant rien à voir avec le travail rend caduque cette imputabilité.

> Seul l'accident de travail bénéficie d'une présomption d'imputabilité, c'est-à-dire qu'il est *a priori* en rapport avec le travail, le salarié n'a pas besoin de le prouver.
>
> Ce n'est pas le cas pour la maladie professionnelle et l'accident de trajet pour lesquels la victime doit prouver la relation entre les faits et le travail.

B. Modalités de déclaration*

*Concours Internat 1999

- La victime doit prévenir son employeur par voie orale ou lettre recommandée dans les 24 heures suivant l'accident.
- La victime doit se rendre chez le médecin de son choix pour effectuer un certificat médical initial constatant les lésions et préciser la durée de l'arrêt de travail consécutif.
- À la suite de l'arrêt de travail et des soins, le médecin rédige un certificat médical de prolongation si des soins sont encore utiles, ou un certificat médical final quand les soins ne sont plus nécessaires.
- L'employeur remet à la victime une feuille à 3 volets qui permet à la victime d'être prise en charge à 100 % dans les consultations médicales, examens et traitements. Il peut contester le caractère professionnel mais doit impérativement fournir le certificat d'accident de travail.
- L'employeur rédige la déclaration d'accident en 4 exemplaires (un pour l'employeur et 3 pour la caisse primaire d'assurance maladie [CPAM]).
- L'employeur doit déclarer cet accident dans les 48 heures à la CPAM.

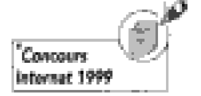
- Cependant pour les accidents bénins n'entraînant pas de soins ni d'arrêt de travail, l'employeur peut notifier simplement l'accident dans un registre sans le déclarer à la caisse.
- À la fin des soins, il y a :
  - guérison avec retour à l'état antérieur ;
  - consolidation, avec des séquelles définitives décrites dans un certificat médical de consolidation. Dans ce cas, le médecin conseil de la Sécurité sociale examine le patient afin de lui attribuer un taux d'incapacité permanente partielle (IPP) proportionnel aux séquelles, qui déterminera les indemnités du salarié.

Attention : la consolidation n'implique pas toujours une reprise de travail.

Rechute :

- peut survenir après consolidation ou guérison ;
- ne bénéficie pas de la présomption d'imputabilité ;
- traduit un fait nouveau (aggravation ou nouvelle lésion) imputable à l'accident.

La victime doit faire constater les lésions par un médecin, puis faire une demande d'indemnisation auprès de sa caisse d'assurance maladie.



C. Réparation*

L'indemnisation est effectuée par la caisse d'assurance maladie dès le deuxième jour de l'accident. Le premier est pris en charge par l'employeur.

En cas de litige entre la CPAM et le salarié, la CPAM dispose de 20 jours pour contester le caractère professionnel de l'accident.

1. Prestations en nature

- Prises en charge des frais de consultations, de traitements, de rééducation.
- Elles ne sont pas limitées dans le temps, étant valables avant ou après la consolidation.

2. Prestations en espèces

- Le jour de l'accident est intégralement payé par l'employeur.
- Ensuite, une indemnité journalière est versée par la Sécurité sociale tout au long de l'incapacité de travail jusqu'à la guérison, le décès ou l'attribution d'une rente en cas de séquelles.
- Elles ne sont pas imposables.
- Elles sont calculées à partir de la base du salaire de la dernière paye avant l'accident.
- Pendant les 28 premiers jours : 60 % du salaire journalier.
- À partir du 29e jour : 80 % du salaire journalier.

■ Certains employeurs complètent cette indemnisation pour avoir un salaire complet.

3. Incapacité permanente partielle (IPP)

■ En cas de séquelle, le salarié est examiné par un médecin conseil de la Sécurité sociale.

■ Suite à cette visite est établi un taux d'IPP, attribuable à l'accident de travail. Ce chiffre permet de calculer la rente versée à la victime :

– si IPP < 10 %, alors la victime reçoit un capital ;

– si IPP ≥ 10 %, alors la victime reçoit une rente trimestrielle calculée sur le salaire annuel et à partir de la date de consolidation ;

– si 10 % < IPP < 50 %, alors rente = salaire × IPP/2 ;

– si IPP > 50 %, alors rente = salaire/2 + 1,5 × salaire × (IPP-50).

■ Cette rente prend fin :

– en cas de décès si l'accident est la cause du décès, les ayants droit peuvent obtenir une partie de la rente ;

– si l'IPP devient inférieure à 10 % après révision.

■ L'IPP est révisable à la demande de la victime ou de la CPAM tous les trois mois pendant deux ans puis annuellement.

■ Le salarié a droit à une priorité de reclassement dans l'entreprise.

■ Il peut faire une demande de statut travailleur handicapé auprès de la COTOREP (Commission d'orientation et de reclassement professionnel).

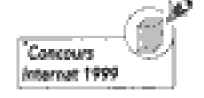
D. Litiges

Les voies de recours sont différentes en fonction des litiges.

■ Litige administratif : en cas de non respect des délais ou de doute sur l'exposition. L'affaire est dirigée vers la commission de recours à l'amiable, le tribunal du contentieux de Sécurité sociale, en chambre sociale de la cour d'appel ou de cassation.

■ Litige médical : nécessite une expertise médicale.

E. Action du médecin du travail*



■ Visite de reprise après un accident du travail avec un arrêt de plus de 8 jours.

■ Donne son avis sur l'aptitude du salarié en fonction de séquelles.

■ Propose un aménagement de poste ou un reclassement en fonction des séquelles à l'employeur.

■ Informe à nouveau sur les risques professionnels.

■ Révise les moyens de prévention collective et individuelle si nécessaire.

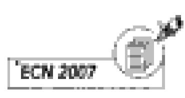
II. MALADIES PROFESSIONNELLES

A. Définitions

Article L 461-1 du Code de la Sécurité sociale.

- Une maladie professionnelle est due à l'exposition à une nuisance chimique, biologique ou physique et entraînant une altération de la santé du salarié.
- La notion de présomption d'origine est parfois difficile à établir. C'est pourquoi la Sécurité sociale a prévu des tableaux de maladie professionnelle contenant plusieurs critères que la victime doit remplir pour être indemnisée au titre de maladie professionnelle. Ces maladies sont dites professionnelles indemnisables. Cependant les tableaux sont révisables en fonction des données de santé publique.

B. Déclaration



- Faite par le salarié, à son initiative auprès de la CPAM*.
- Elle comprend :
  - une feuille de déclaration remplie par la victime (imprimé normalisé vert) ;
  - deux copies d'un certificat médical (imprimé normalisé violet) établi par tout médecin, décrivant la nature de la maladie et spécifiant les symptômes mentionnés dans le tableau de maladie professionnelle. Le certificat n'établit pas la relation entre la maladie et le travail du salarié.
- Classiquement cette déclaration doit être faite dans les deux semaines suivant l'arrêt de travail.
- La CPAM envoie une copie du dossier à l'inspecteur du travail chargé de la surveillance de l'entreprise ainsi qu'à l'employeur.

C. Reconnaissance

« Est présumée d'origine professionnelle toute maladie désignée dans un tableau de maladies professionnelles et contractée dans les conditions mentionnées à ce tableau » (article L 461-1 du Code du travail).



- Ces tableaux sont créés et modifiés par décret*.
- Ils contiennent un titre, des symptômes, un délai de prise en charge, les travaux susceptibles de provoquer la maladie.
  
  - titre : numéro du tableau, affection en cause ou agent causal ;
  - symptômes : symptômes limitatifs, au besoin confirmés par des examens complémentaires ;
  - délai de prise en charge : délai maximal entre l'arrêt de l'exposition et la constatation de la maladie ;
  - travaux : liste parfois limitative mais le plus souvent indicative.

■ Parfois il est spécifié une durée minimale d'exposition (par exemple, le cancer pulmonaire suite à une exposition à l'amiante n'est reconnu que si l'exposition est au moins de 10 ans).

Tableau 109-I. Tableau des maladies secondaires à l'exposition aux solvants organiques

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma	3 jours	Préparation, emploi, manipulations des solvants. Traitement des résines naturelles et synthétiques.
Dermite irritative	7 jours	Emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, colles, laques. Production de caoutchouc naturel et synthétique.
Lésions eczématiformes récidivantes en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané	15 jours	Utilisation de solvants comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants. Utilisation de solvants en tant que réactifs de laboratoire, dans les synthèses organiques, en pharmacie, dans les cosmétiques.

■ C'est le médecin conseil de la Sécurité sociale qui valide cette reconnaissance en maladie professionnelle.

■ Un système complémentaire de reconnaissance en maladie professionnelle existe pour les pathologies ne remplissant pas tous les critères : si la maladie existe et est mentionnée dans les tableaux mais les autres critères non, ou si la maladie n'existe pas dans les tableaux mais est reliée au travail avec une IPP de 25 %. Les dossiers sont présentés au CRRMP (Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles). 0

■ Le dossier comprend :
- une demande motivée de la victime ;
- un avis motivé du médecin du travail ;
- un rapport de l'employeur concernant le poste de travail exercé ;
- des rapports d'enquête faite par les caisses d'assurance maladie si besoin ;
- un taux d'IPP fourni par le médecin conseil de la Sécurité sociale.

■ L'imputabilité doit être apportée par la victime et le comité statue sur cette imputabilité. 0

■ Cas particulier des travailleurs indépendants : les maladies professionnelles sont seulement prises en charge en tant que maladies sauf :
- s'il est couvert par une assurance complémentaire ;
- si la maladie a été contractée pendant un travail salarié antérieur.

D. Indemnisation

■ La réparation des maladies professionnelles en prise en charge comme pour les accidents de travail, avec :

– indemnisation des soins à 100 % ;

– indemnités journalières ;

– attribution d'un taux d'IPP après consolidation en cas de séquelles avec attribution d'une rente.

■ Le salarié a aussi droit à une priorité de reclassement dans l'entreprise. Un dossier peut être présenté à la COTOREP pour une déclaration de statut travailleur handicapé.

■ Enfin le salarié est protégé lorsqu'il est atteint d'une maladie d'origine professionnelle. D'après le Code du travail :

– il ne peut être licencié par son employeur pendant ce congé maladie ;

– il bénéficie de formation professionnelle si nécessaire ;

– sa carrière professionnelle ne peut être remise en cause du fait de cette pathologie ;

– si le salarié est reconnu inapte à la reprise, l'employeur doit trouver un moyen de reclassement ou d'aménagement de poste ;

– si rien n'est possible dans l'entreprise, le licenciement est possible, dûment explicité par l'employeur et assorti d'une indemnité supplémentaire.

E. Litiges

Les voies de recours sont identiques à celles des accidents de travail.

F. Prévention

■ Il ne s'agit pas seulement de déclarer les maladies professionnelles mais de les prévenir.

■ Tout médecin doit déclarer les maladies à caractère professionnel mais aussi tout signe d'intoxication ou maladie non décrite dans les tableaux.

■ Le médecin du travail participe à la prévention des maladies professionnelles :

– en évaluant l'ensemble des risques professionnels ;

– en mettant en place une surveillance adéquate des salariés ;

– en mettant en place des moyens de protection collective et individuelle.

Fiche Dernier tour

- Actions du médecin du travail :
  – préventif : moyens de protection collective et individuelle en fonction de la réglementation (travail en hauteur ou suivi des patients en contact avec l'amiante par exemple) et des données médicales ;
  – avis d'aptitude à la reprise systématique si elle fait suite à un arrêt de travail de plus de 3 mois ;
  – aménagement de poste ou reclassement en fonction des séquelles.

ITEM 127

Transplantation d'organes : aspects éthiques et légaux

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 7 Éthique et déontologie médicale.

ITEM 8 Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvement d'organes et législation.

CONSENSUS



- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème. Elles visent plus particulièrement les indications et techniques de transplantation. Les textes réglementaires sont inscrits dan le titre III du Livre II du Code de santé publique (articles L. 1231-1 à L. 1235-7).

POUR COMPRENDRE...

- La transplantation est le seul moyen de guérir de pathologies lourdes pour de nombreux malades rénaux, cardiaques, hépatiques, etc. Elle existe depuis les années cinquante (1re greffe rénale en 1951). Elle s'inscrit donc dans un cadre purement thérapeutique.
- En France, 3 945 greffes ont été réalisées en 2004 mais restent insuffisantes faute de greffons disponibles (manque d'information, perception ambiguë de la population par rapport aux dons).
- Diverses thérapeutiques évoluent parallèlement pour permettre aux malades d'attendre la greffe (dialyse rénale, insulinothérapie, IEC…). Des recherches sont en cours concernant un foie bio-artificiel. Enfin pour pallier le manque de greffons, la xénogreffe reste une alternative intéressante mais les risques infectieux ne sont pas suffisamment maîtrisés. Cette technique reste donc à visée scientifique et non théra-

peutique. Les essais cliniques chez l'homme doivent alors recevoir l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et de l'Agence de la biomédecine.

■ Les deux principales sources de greffons sont les donneurs décédés et les donneurs vivants.

■ La réglementation régissant le don et l'utilisation des éléments et des produits du corps humain est stricte et définie dans le Code de la santé publique par la loi de bioéthique réactualisée en août 2004.

I. GÉNÉRALITÉS

■ **Un organe est une partie du corps destinée à remplir une fonction nécessaire à la vie** (cœur, poumon, rein, pancréas, etc.).

■ On différencie ainsi les tissus qui composent un organe. La greffe s'applique donc au tissu et la transplantation aux organes pour lesquels il est nécessaire de rétablir une continuité vasculaire.

■ L'utilisation des organes a deux finalités : **thérapeutiques et scientifiques** (autopsie).

■ Le prélèvement et la greffe d'organes constituent une priorité nationale.

■ La transplantation s'appuie sur les **principes de gratuité, d'anonymat, d'inviolabilité du corps humain et l'interdiction de publicité et de sécurité**
0 **sanitaire** ITEM 7 :

- **gratuité** (article L 1211-3) : le receveur ne paie rien et le donneur n'est pas rémunéré, respectant le principe d'indisponibilité du corps humain. Par contre le donneur est entièrement remboursé des frais d'examens et d'hospitalisation ;
- **anonymat** (article L 1211-5) : le donneur et le receveur sont et restent inconnus l'un pour l'autre, sauf en cas de nécessité thérapeutique (pour connaître les antécédents du donneur en cas de problème médical) ;
- **inviolabilité** (article L 1211-2) : le donneur doit donner son consentement libre et éclairé. Ce consentement est révocable à tout moment ;
- **publicité** (article L 1211-4) : interdite mais l'information du public par les autorités compétentes reste possible ;
- **sécurité sanitaire** (article L 1211-6) : le dépistage de maladies transmissibles est indispensable et des systèmes de vigilance contrôlent la traçabilité des organes.

■ Un comité d'experts nommé par le ministère de la Santé s'assure du respect des principes généraux, informe le donneur sur les conséquences de cet acte et reçoit le consentement du donneur.

■ Ce comité est composé de cinq membres dont deux médecins et une personne qualifiée dans le domaine des sciences humaines et sociales (psychologue par exemple).

II. DONNEUR VIVANT

■ La seule utilisation possible des organes d'un donneur vivant est l'utilisation thérapeutique. Ce don est basé sur le respect strict de la liberté du donneur.

■ **Elle est une dérogation à l'anonymat mais un lien de parenté est nécessaire.** Cependant la dernière loi de bioéthique étend ce lien aux parents de deuxième degré et aux conjoints.

■ Donneur vivant possible :
- père, mère ;
- frère, sœur ;
- fils, fille ;
- conjoint ;
- cousin, cousine germains ;
- conjoint du père et de la mère ;
- personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.

■ Il doit recevoir une **information claire, précise et compréhensible de la part des médecins et du comité d'experts désigné par le ministère de la Santé**.

■ **Le consentement libre et éclairé** est reçu par le président du tribunal de 6
grande instance. En cas d'urgence, le procureur de la République recueille ce consentement.

■ Aucun prélèvement d'organes, en vue d'un don, ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale, à l'exception de la moelle osseuse :
- **le donneur peut être mineur** et le receveur peut être un cousin ou une cousine germaine, un oncle ou une tante, un neveu ou une nièce ;
- le consentement de chacun des représentants légaux est nécessaire et le refus du mineur fait obstacle au prélèvement ;
- **le donneur peut être une personne protégée** (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) et le receveur peut être son frère ou sa sœur.
- le consentement du représentant légal est nécessaire mais la personne protégée doit aussi avoir la faculté de comprendre les informations données. Dans le cas contraire, le prélèvement n'est pas possible, de même si le sujet refuse cet acte ;
- exceptionnellement le bénéficiaire peut être un cousin ou une cousine germaine, un oncle ou une tante, un neveu ou une nièce seulement si le donneur

est sous curatelle ou sauvegarde de justice (dons pas sous tutelle) et capable de donner son consentement.

- Par ailleurs la moelle, organe régénérable, bénéficie d'une autre exception : le lien familial n'est pas exigé, des fichiers répertoriant les types HLA permettent de trouver des donneurs compatibles au niveau international.
- Dans tous les cas, le comité d'experts s'est assuré qu'aucun donneur majeur n'est disponible.

III. DONNEUR DÉCÉDÉ

- Les deux indications thérapeutique et scientifique sont possibles.
- Un certificat constatant la mort encéphalique du patient est indispensable. Il est établi par deux médecins non préleveurs et non greffeurs dont un est chef de service. Il comprend :
  - l'absence d'obstacle médico-légal à l'inhumation ;
  - O – les éléments cliniques et paracliniques nécessaires (articles R. 1232-1 à 4 du Code de la santé publique) de mort encéphalique :
    - si la personne est en arrêt cardio-respiratoire : absence de conscience, de réflexes du tronc cérébral, de ventilation spontanée ;
    - si la personne est assistée par une ventilation mécanique : absence de ventilation spontanée par test d'hypercapnie, deux EEG nuls et aréactifs effectués à 4 heures d'intervalle avec une durée d'enregistrement de 30 minutes, ou une angiographie cérébrale montrant l'arrêt de la circulation encéphalique.
- La mort cérébrale est donc l'arrêt de l'activité cérébrale, à ne pas confondre avec le coma dépassé où le cerveau n'est que partiellement endommagé.
- Les prélèvements ne sont possibles qu'après la rédaction de ce certificat et seulement chez un patient intubé, ventilé et conservant une fonction hémodynamique (donc en réanimation).
- Le prélèvement n'est possible que si la personne n'est pas inscrite au registre
O national des refus : principe du consentement présumé.
- Si le patient n'est pas inscrit, le médecin s'informe auprès de l'entourage si la personne, de son vivant, n'était pas contre le prélèvement.
- Si la personne est mineure ou protégée, le consentement est donné par chacun des deux représentants de l'autorité parentale ou par le représentant légal.
- Dans le cas des autopsies, la présomption du consentement ne s'applique pas. Il faut que la personne ait exprimé sa volonté et que la famille soit favorable. Cependant la famille peut toujours refuser l'autopsie pour des raisons personnelles qui lui sont propres (religieuses par exemple).

IV. CONTRÔLE ET ORGANISATION

■ Le législateur doit sécuriser au maximum les prélèvements et les transplantations :

– limitations du nombre d'établissements habilités à réaliser des prélèvements et les transplantations ;

– séparation des équipes ;

– dépistage des maladies contagieuses avec traçabilité des greffons ;

– restauration du corps de la personne après les prélèvements ;

– coordination laissée à la charge d'une autorité sanitaire.

■ L'agence de la biomédecine est le garant du respect de la loi. Ses missions :

– avis sur l'autorisation des établissements à pratiquer des prélèvements ou des transplantations ;

– coordination du registre national des refus ;

– enregistrement des patients en attente de greffe sur une liste nationale ;

– gestion de cette liste et des échanges internationaux ;

– répartition des greffons selon des échelons d'importance, afin de respecter le principe d'équité ;

– promotion du don d'organes ;

– recherche clinique, épidémiologique sur l'immunologie des greffes, les xénogreffes, etc. ;

– évaluation et amélioration de la qualité et de la sécurité des greffons.

■ Un comité d'experts prévu par la loi informe et reçoit le consentement des donneurs. Afin d'apprécier la justification médicale de l'opération, les risques que celle-ci est susceptible d'entraîner pour le donneur, ainsi que ses conséquences prévisibles sur les plans physique et psychologique, le comité peut avoir accès aux informations médicales concernant le donneur et le receveur. Ses membres sont tenus de garder secrètes les informations dont ils ont connaissance en raison de leurs fonctions.

■ Enfin, la loi prévoit des peines de prison et des amendes si les principes généraux ne sont pas appliqués ou transgressés. Par exemple :

– obtenir un organe contre paiement : 7 ans de prison et 100 000 euros d'amende ;

– absence de consentement lors de prélèvement de tissus : 5 ans de prison et 75 000 euros d'amende ;

– pratiquer des prélèvements scientifiques sans suivre de protocole établi : 2 ans de prison et 30 000 euros d'amende.

V. ASPECTS ÉTHIQUES

■ Le don d'organes comme le don du sang sont des actes de solidarité et d'altruisme. Cependant certains aspects sont des obstacles à l'acceptation de ces notions :

– le corps humain est sacré même après la mort, sentiment d'intrusion, d'effraction d'un corps inviolable ;

– la définition même de la mort encéphalique au cours de laquelle le cœur bat encore, alors que cet organe est le symbole même de la vie.

■ Problème du don à partir de donneur vivant : en effet, même si l'acte peut être vu comme héroïque et généreux, il peut créer de réelles difficultés dans la famille : sentiment de dette du receveur. Puis si le greffon est rejeté, le donneur peut se sentir coupable et d'autant plus que le receveur pourrait en mourir.

Fiche **Dernier tour**

Transplantation d'organes : aspects éthiques et légaux

Principes éthiques de la greffe 0 :

- inviolabilité ;
- gratuité ;
- anonymat ;
- interdiction de publicité ;
- sécurité sanitaire.

La loi de bioéthique (6 août 2004) pose les conditions de réalisation suivantes :

- mort encéphalique : éléments cliniques et paracliniques 0 :
  - si la personne est en arrêt cardio-respiratoire : absence de conscience, de réflexes du tronc cérébral, de ventilation spontanée ;
  - si la personne est assistée par une ventilation mécanique : absence de ventilation spontanée par test d'hypercapnie, deux EEG nuls et aréactifs effectués à 4 heures d'intervalle avec une durée d'enregistrement de 30 minutes, ou une angiographie cérébrale montrant l'arrêt de la circulation encéphalique ;
- consentement libre et éclairé du donneur vivant 0 ;
- principe du consentement présumé du donneur décédé 0 ;
- protection des mineurs et des majeurs protégés :
  - les mineurs ne peuvent que donner leur moelle osseuse et uniquement à leurs frères, sœurs, cousins, cousines, oncles et tantes ;
  - les majeurs protégés ne peuvent donner leur organes ni leur moelle ;
- contrôle de cette activité : Agence de la biomédecine (ancien Établissement français des greffes), coordination à plusieurs étages (coordination de l'hôpital, coordinateur interrégional, liste nationale) ;
- dispositions pénales en cas d'infraction.

ITEM 167

Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Argumenter une prescription thérapeutique en tenant compte du rapport bénéfice sur risque et des informations médicales et socio-économiques concernant le malade et des responsabilités légales et économiques.
- Expliquer les modalités d'élaboration des recommandations professionnelles et conférences de consensus, ainsi que leur niveau de preuve.
- Distinguer les différents cadres juridiques de prescription.
- Expliquer la prescription d'un médicament générique.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 3 Le raisonnement et la décision en médecine. La médecine fondée sur des preuves. L'aléa thérapeutique.

ITEM 6 Le dossier médical. L'information du malade. Le secret médical.

CONSENSUS

- La réglementation est précisée dans le Code de la santé publique à partir de l'article L. 5121-1.

POUR COMPRENDRE…

- Une fois le diagnostic établi, le médecin doit mettre en place un traitement médical. Ce traitement doit faire l'objet depuis la loi du 4 mars 2002 d'une information claire et précise au patient ITEM 6.
- Ce traitement, choisi par le médecin, doit avoir fait l'objet de preuve scientifique mais également, et depuis peu, être le plus économique possible.
- Comme toute pratique médicale, les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses sont réglementées dans le Code de la santé publique.

I. RÉGLEMENTATION

A. Cadre

Les Codes de déontologie et de la santé publique délimitent les règles de prescription.

Ils rappellent les principes d'information, de consentement et de médecine fondée sur des preuves.

- D'après le Code de déontologie :
  - article 8 : le médecin est libre de ses prescriptions dans les limites autorisées par la loi, les prescriptions devront être appropriées aux circonstances, le médecin devra limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins ;
  - article 34 : le prescripteur doit établir ses prescriptions avec clarté, et il doit veiller à ce qu'elles soient comprises.
  - article 39 : les médecins ne doivent proposer que des thérapeutiques éprouvées ;
  - article 40 : les médecins ne doivent pas, par leur thérapeutique, faire courir au patient un risque injustifié.
- Le Code de la santé publique établit les règles de délivrance des traitements.

L'Afssaps et les conférences de consensus de la HAS permettent au médecin d'élaborer au mieux ses conduites thérapeutiques. En effet, les thérapeutiques obéissent à des niveaux de preuve que le médecin doit intégrer dans sa décision ITEM 3.

B. Sanctions

Les sanctions sont multiples :

- disciplinaires par non respect du Code de déontologie ;
- pénales, par non respect du Code pénal. Par exemple, en facilitant l'utilisation de produits stupéfiants ;
- conventionnelles avec retenue financière ou suspension des conventions.

Récemment, un projet de loi de modernisation sociale permet l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux graves en l'absence de faute de soignants (notion d'aléa thérapeutique).

II. TRAITEMENTS MÉDICAMENTS

A. Définitions

Selon le Code de la santé publique :

- « On entend par **médicament** toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.
- On entend par **spécialité pharmaceutique**, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. »
- Depuis 1996, les **produits génériques** peuvent remplacer les spécialités médicales. Ils sont ainsi définis : « spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont le profil de sécurité et d'efficacité est équivalent ».
- Avant d'être mis sur le marché, le traitement fait l'objet d'une **autorisation de mise sur le marché** (AMM) par les autorités de santé (HAS, Afssaps) : cette AMM prend en compte l'efficacité du produit dans un type de pathologies pour lequel il doit être administré et les effets secondaires de ce produit. Elle donne donc une indication, une posologie et un mode d'administration. Toutes ces données sont répertoriées dans le *Vidal*. Cependant, le médecin peut prescrire hors AMM, c'est-à-dire dans une autre pathologie ou à une autre posologie s'il estime que c'est nécessaire.

En pratique, un médicament est breveté et l'industriel a l'exclusivité de la production jusqu'à expiration du brevet (20 ans environ). Ensuite, les autres laboratoires peuvent préparer ce médicament sous une forme générique. Ces génériques présentent le même principe actif. Le générique est aussi soumis à l'AMM et à des contrôles de qualité.

Depuis 1998, le pharmacien peut proposer le générique mais le patient peut refuser.

Enfin depuis 2002, les médecins peuvent prescrire directement les médicaments sous leur DCI (dénomination commune internationale).

B. Règles de prescription

- La pharmacopée divise les substances médicales en trois catégories selon leurs effets potentiellement toxiques.
- La rédaction d'une prescription comporte toujours :
  - nom, adresse et qualité du prescripteur ;
  - nom, prénom du patient et poids pour les enfants ;
  - date ;
  - signature ;
  - nom des médicaments, leur posologie, et la durée du traitement.
- Ces éléments peuvent être rédigés sur papier libre ou pré-remplis sur un ordonnancier.

Tableau 167-I. Caractéristiques des listes

Liste I	Liste II	Stupéfiants
Substances ou préparations présentant des risques élevés pour la santé	Médicament présentant pour la santé des risques directs ou indirects	Substances à risque toxicomanogène et quelques psychotropes
Cadre rouge	Cadre vert	Cadre rouge
Stockage dans des armoires fermées à clés	Stockage dans des locaux sans accès	Stockage dans des armoires fermées à clés
Ordonnance simple	Ordonnance simple	Ordonnance sécurisée
Prescription valable 1 an	Prescription valable 1 an	Prescription limitée
Délivrance pour 1 mois	Délivrance pour 1 mois	Délivrance limitée à la stricte prescription : 7, 14 ou 28 jours
Renouvellement possible sur indication du prescripteur	Renouvellement possible sauf si indication contraire du prescripteur	Pas de renouvellement
Posologie en chiffres	Posologie en chiffres	Posologie en toutes lettres
Hypnotiques : 2 à 4 semaines Anxiolytiques : 12 semaines Temgésic sur carnet à souches : 1 mois		Morphine orale : 14 jours Méthadone : 7 jours Subutex : 28 jours

- Cas particulier des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) :
  - autorisation délivrée par l'AFFSAPS pour les traitements n'ayant pas encore l'AMM ; elle permet à des patients d'avoir accès de manière précoce à des traitements nouveaux ;
  - les ATU peuvent être nominatives ou de cohorte quand il s'agit d'étude par exemple.

■ Tout traitement médical est l'aboutissement d'une réflexion entre le bénéfice et le risque encouru par le patient. Cette réflexion s'appuie sur les antécédents, le niveau de preuve des thérapeutiques envisagées, l'état clinique du patient ITEM 3.

C. Pharmacovigilance

■ Le médecin a obligation de déclaration des effets secondaires auprès des commissions de pharmacovigilance :

– dans chaque site hospitalier il existe un référent en pharmacovigilance ;

– une commission régionale et nationale de pharmacovigilance centralise les informations avant de les transmettre à l'Afssaps.

■ L'effet iatrogène d'un médicament est le dommage pour le patient qui résulte de l'utilisation de ce médicament :

– il peut être évitable si l'utilisation est conforme aux données du *Vidal* ;

– il peut être grave si cet effet entraîne la mort ou met la vie du patient en danger. C'est pourquoi tout accident doit être répertorié et analysé afin de retirer du marché les traitements trop nuisibles à la santé des patients.

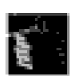
■ Depuis la loi de mars 2002, les victimes d'accidents médicaux peuvent être indemnisées. Comme les maladies nosocomiales sont prises en charge avec versement d'indemnités pour toute maladie déclarée nosocomiale, les victimes d'accidents médicaux peuvent obtenir des dommages et intérêts sans que les médecins soient mis en cause.

III. DISPOSITIFS MÉDICAUX

A. Définition du Code de la santé publique (article L 5211-1)

■ « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

■ **Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel,** et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »



B. Matériovigilance (article L 5212-1)

Le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, doivent le signaler sans délai à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Fiche **Dernier tour**

Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations

- La prescription est un acte médical.
- Elle répond à des exigences scientifiques : conférences de consensus de la HAS.
- L'AMM 0 impose légalement une indication, une posologie et un mode d'administration 0. Le médecin peut ne pas en tenir compte mais s'il y a accident, il y a faute et implication de sa responsabilité pénale.
- La prescription médicamenteuse et non médicamenteuse est réglementée par le Code de la santé publique comme tout le reste de la pratique médicale. Depuis mars 2002, elle doit être expliquée par le médecin et obtenir le consentement du malade.
- Éléments indispensables d'une ordonnance :
  - nom, adresse et qualité du prescripteur ;
  - nom, prénom du patient et poids pour les enfants ;
  - date ;
  - signature ;
  - nom des médicaments, leur posologie, et la durée du traitement.
- Prescription maximale de génériques comprenant le même principe actif. 0
- Notion de pharmacovigilance et de matériovigilance sous la responsabilité des médecins quant à la déclaration auprès de l'Afssaps. Déclarer tout effet secondaire non connu et non répertorié 0 dans le *Vidal*.
- Notion de iatrogénie :
  - l'effet iatrogène d'un médicament est le dommage pour le patient qui résulte de l'utilisation de ce médicament 0 ;
  - avant de prescrire, penser aux effets secondaires et jauger le rapport bénéfice-risque pour le patient.
- Pour satisfaire des enjeux économiques, les génériques sont disponibles et doivent être promulgués.

Pharmacologie

Marc Bardou
Françoise Goirand
Frédéric Lirussi

ITEM 66

Thérapeutique antalgique, médicamenteuse et non médicamenteuse

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Argumenter la stratégie de prise en charge d'une douleur aiguë ou chronique chez l'adulte.
- Prescrire les thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- Évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

ITEM 174 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

ITEM 265 Neuropathie périphérique.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1995, 1997, 2000, 2001, 2003, 2007



- **1995,** zone Sud :

Un homme, âgé de 40 ans, pesant 90 kg pour 1,70 m, maçon, se plaint, après plusieurs lumbagos aigus liés à des efforts de soulèvement, d'une lombosciatique aiguë L5, apparue après un nouvel effort de soulèvement. Le Lasègue homolatéral est à 20° ; le Lasègue controlatéral est à 60° ; il n'y a pas de déficit neurologique, sensitif, moteur ou réflexe. Le malade n'est pas fébrile et il n'y a pas de signes généraux. La radiographie du rachis est demandée. Elle révèle un affaissement des 2 disques L4-L5 et L5-S1 accompagné d'une hyperlordose.
1) Chez ce malade vu à son domicile, quelle est l'attitude thérapeutique précise pour les 72 premières heures (prescriptions sans les posologies médicamenteuses) ?
2) Dans l'hypothèse où le malade révèlerait l'existence d'antécédent d'ulcère duodénal traité avec succès six mois auparavant (par oméprazole interrompu depuis trois mois), quelle aurait été votre prescription initiale ?

- **1997,** zone Nord :

Un patient de 50 ans, ayant fumé l'équivalent de 30 paquets-année, a présenté un carcinome de la bronche lobaire supérieure droite. Cette tumeur a été classée T2 N1 M0 et traitée par une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie. Un an après la fin de l'irradiation, ce patient présente une douleur très vive, à type de brûlure permanente, qui s'étend sur la face interne du bras droit, de l'avant-bras droit, et descend jusqu'à l'extrémité des deux dernières phalanges du bras droit. L'examen clinique permet de palper au moins deux adénopathies sus-claviculaires droites, de un à deux centimètres de diamètre et de consistance très dure. À droite, l'on constate aussi un myosis et un léger rétrécissement de la fente palpébrale. Les douleurs ne sont pas calmées par 6 à 8 prises quotidiennes d'une association de paracétamol et de codéine. Ce patient est hospitalisé en urgence.
1) Quels actes médicaux vous semblent prioritaires durant les premières 24 heures de l'hospitalisation ?
2) Un médecin de garde a prescrit du *Temgésic* (buprénorphine) en complément de l'association paracétamol-codéine. Qu'en pensez-vous ?
4) Toujours pour ces douleurs du membre supérieur droit, quels peuvent être les médicaments utiles en dehors des analgésiques purs ?

• **2000,** zone Nord :

Un patient de 50 ans vous est adressé par son médecin traitant pour lésion ulcérée du bord latéral droit de la langue. L'état dentaire est déplorable avec une parodontopathie importante, de nombreuses caries. L'interrogatoire met en évidence un alcoolotabagisme ancien.

3) Le patient a beaucoup maigri car la douleur linguale ne lui permet pas de se nourrir. Après prescription de 2 grammes d'aspirine par jour pendant 15 jours sans effet, son médecin lui a prescrit du dextropropoxyphène (*Antalvic*), 4 comprimés par jour, sans effet notable. Comment allez-vous calmer sa douleur ?

• **2001,** zone Sud :

M. H., 65 ans, souffre d'un cancer du rectum avec métastases multiples. Il vient consulter pour douleurs pelviennes qu'il traite lui-même par du paracétamol 500 mg *per os* à la demande. Il juge ce traitement d'efficacité modeste.

2) Quel est le risque principal de cette automédication ? Décrivez cet effet indésirable potentiel.

Après avoir essayé pendant 48 heures du *Di-Antalvic*, la douleur persiste inchangée.

3) Rédigez l'ordonnance que vous proposez au patient et expliquez-la.

4) Pour quelle durée rédigez-vous votre ordonnance ? Expliquez pourquoi.

5) Comment proposez-vous d'évaluer la douleur de votre patient quand vous le revoyez ?

• **2003,** zone Sud :

Un homme de 50 ans, militaire à la retraite, tabagique (50 P/A) et alcoolique (1 litre de vin par jour), veuf depuis 5 ans vit avec son fils adulte qui travaille. En 1991, une dysphonie a fait découvrir un cancer du larynx qui a été mis en rémission complète par chimiothérapie puis laryngectomie totale suivie d'irradiation. Un an plus tard, il souffre d'une dysphagie en rapport avec un cancer du bas œsophage, disséminé au foie et comportant des localisations osseuses multiples. Une chimiothérapie a été interrompue au bout de 2 cycles en raison de son inefficacité. Des douleurs diffuses sont survenues, motivant un traitement antalgique en ville. Le malade revient à l'hôpital car il ne peut plus s'alimenter ; il ne boit que des liquides, il a perdu 8 kg en 3 mois, pèse 45 kg pour 1,62 m et se plaint de douleurs osseuses insomniantes. À l'examen on note des râles bronchiques diffus, une hépatomégalie avec un bord inférieur dur, des douleurs à la palpation des segments des membres et un début d'escarre fessière. Le traitement en cours comporte de la buprénorphine (*Temgésic*) (1 comprimé matin et soir), une association de paracétamol et de codéine (*Efferalgan* codéiné) à la demande.

1) Commentez les traitements antalgiques débutés en ville.

2) Vous avez décidé de débuter un traitement par du chlorhydrate de morphine *per os*. Rédigez précisément votre ordonnance en mentionnant les médicaments nécessairement associés.

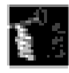
4) Le patient veut rentrer chez lui. Rédigez l'ensemble des prescriptions paramédicales qui peuvent l'aider au domicile.

5) Son fils vous appelle car son père ne peut plus rien avaler. À votre arrivée ce dernier est en coma stade 1 lié à sa maladie. Il ne prend donc plus son traitement oral. Quelles sont vos nouvelles prescriptions ?

• **2007,** dossier 4

7) Évaluation et traitement de la douleur

8) Surveillance, entre autres du traitement antalgique.

CONSENSUS 

• Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale – Recommandations ANAES, octobre 2000, http://www.cnrd.fr/IMG/pdf/doulpersag.pdf.

• Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans – Recommandations ANAES, service des recommandations et références professionnelles, mars 2000, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/doulenfrap2.pdf.

• Prise en charge diagnostique et thérapeutique des lombalgies et lombosciatiques communes de moins de trois mois d'évolution – Recommandations ANAES, service des recommandations et références professionnelles, février 2000, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lombal.pdf.

• Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique – Recommandations ANAES, service des recommandations et références professionnelles, 1999, http://www.unaformec.org/CDRMG/cederom_ol/recos/anaes/lombch_00.pdf.

POUR COMPRENDRE...

- L'évaluation de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgiques. Elle repose sur l'utilisation d'échelles d'auto-évaluation de la douleur.
- L'OMS a proposé une classification en trois paliers ou niveaux de douleur, sur laquelle repose la hiérarchie des antalgiques en fonction de leur efficacité.
- Le choix de thérapeutiques non médicamenteuses, la prise en charge psychologique et socioprofessionnelle du patient douloureux sont tout aussi importants.
- L'objectif thérapeutique est d'adapter le niveau et la dose de l'antalgique à la douleur pour offrir une antalgie rapidement optimale.
- Il faut réévaluer régulièrement la douleur pour adapter l'antalgique ou arrêter le traitement lorsque la symptomatologie le permet.

I. OUTILS D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR

- **Face à une douleur aiguë, l'outil d'auto-évaluation est une échelle unidimensionnelle (échelle visuelle analogique [EVA], échelle numérique ou échelle verbale simple)*.**



- **Face à une douleur chronique, le recours aux échelles multidimensionnelles est de règle.**




- **L'évaluation de la douleur permet une approche globale de ce symptôme, dans ses composantes sensitivo-discriminative, affectivo-émotionnelle et comportementale, et débouche ainsi sur une prise en charge globale dans laquelle la prescription d'antalgiques est une étape indispensable mais non exclusive.**
- **La prise en charge psychologique et socioprofessionnelle du patient douloureux est tout aussi importante mais ne sera pas décrite ici.**
- **Il est habituel de mettre en parallèle l'intensité de la douleur et le niveau de l'antalgique requis :**
  - **douleur qualifiée de faible à modérée (EVA inférieure à 40 mm) : recours à un antalgique de niveau I ;**
  - **douleur modérée à sévère (40 à 70 mm à l'EVA) : antalgique de niveau II ;**
  - **douleur très intense (EVA supérieure à 70 mm) : antalgique de niveau III.**
- **Cette règle est contestable et souvent mise en défaut mais elle reste utile pour guider les prescriptions d'antalgiques en pratique quotidienne.**
- **Le choix du médicament dépend d'autres facteurs : La décision de prescrire un médicament antalgique et son niveau dépend aussi du contexte pathologique, des traitements antalgiques antérieurs et de leur efficacité, des coprescriptions et interactions médicamenteuses potentielles, du terrain, d'éventuelles contre-indications.**

II. TROIS NIVEAUX D'ANTALGIQUES MÉDICAMENTEUX

La classification des antalgiques selon l'OMS est décrite dans le *tableau 66-1*.

0

Tableau 66-1. Classification OMS des antalgiques

Niveau I Douleurs légères à modérées	Niveau II Douleurs modérées à sévères et/ou échec des antalgiques de niveau I	Niveau III Douleurs intenses et/ou échec des antalgiques de niveau II
Antalgiques périphériques	Opioïdes faibles	Opioïdes forts
Aspirine Paracétamol AINS	Codéine ou Dextropropoxyphène ou Tramadol ± Paracétamol ± AINS	**Agonistes partiels** Buprénorphine **Agonistes-antagonistes** Nalbuphine, pentazocine **Agonistes purs** Morphine (chlorhydrate, sulfate), fentanyl, hydromorphone, oxycodone

A. Antalgiques de niveau I : le paracétamol

Les AINS ITEM 174 et l'aspirine faisant l'objet d'un autre chapitre, seul le paracétamol est abordé ici.

1. Pharmacodynamie

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique (sans effet anti-inflammatoire), d'excellent rapport efficacité/tolérance.

2. Pharmacocinétique

Le pic plasmatique est obtenu entre 30 et 60 minutes après l'absorption *per os*, et le délai d'action est le plus souvent de 1 heure, que la molécule soit administrée par voie orale, IM ou IV, métabolisme hépatique saturable et élimination urinaire.

3. Posologie et administration

- Le paracétamol est commercialisé sous de nombreuses spécialités (*Dafalgan*, *Efferalgan*) et différentes formes galéniques (comprimé, comprimé effervescent, sachet, gélule, lyophilisat oral, suppositoire, forme injectable IM ou IV, *Pro-dafalgan*).

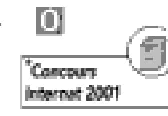
Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 g par 24 heures, quelle que soit la voie d'administration utilisée (orale, IV, IM), répartie en 4 prises orales espacées d'au moins 4 heures. Il est habituel de donner 1 g par prise.

- Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance inférieure à 10 mL/min) la posologie est de moitié et l'intervalle entre 2 prises est de 8 heures. En cas de régime désodé ou hyposodé, les comprimés effervescents sont déconseillés.

4. Effets secondaires et toxicité

■ La tolérance est excellente. De rares cas d'accidents allergiques (*rash* avec érythème ou urticaire) et de thrombopénie ont été observés. Il est possible de le prescrire chez une femme enceinte.

■ Le paracétamol est potentiellement toxique pour le foie : un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise, provoque une cytolyse hépatique pouvant conduire au coma et à la mort. Une intoxication au paracétamol nécessite une hospitalisation immédiate et un traitement d'urgence par la N-acétylcystéine, efficace à condition d'être administrée avant la 12e heure*.



■ En dehors des cas de surdosage, même aux doses thérapeutiques, le paracétamol peut être hépatotoxique, essentiellement en cas de dénutrition, de déficience en glutathion, d'hépatopathie préexistante ou d'insuffisance rénale.

B. Antalgiques de niveau II

■ Placés entre le paracétamol et les opioïdes forts, jugés d'efficacité intermédiaire, les antalgiques de niveau II comprennent le dextropropoxyphène, la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol, et les associations de ces principes actifs.

■ Leur prescription est indiquée dans les cas de douleurs faibles à intenses.

1. Codéine, dihydrocodéine et association codéine + paracétamol

a) Pharmacodynamie

■ La codéine est un agoniste de faible affinité pour les récepteurs de type μ des opioïdes.

■ Son effet antalgique est 5 à 10 fois moins fort que celui de la morphine, ainsi que ses effets secondaires.

b) Pharmacocinétique

■ L'absorption digestive de la codéine est rapide, son métabolisme hépatique et son élimination urinaire.

■ La durée d'action de la codéine est d'environ 5 heures.

c) Posologie et administration

■ Les doses utilisées sont comprises entre 8 et 60 mg. Elle peut être utilisée seule sous forme de dihydrocodéine (*Dicodin* 60 LP, 1 cp toutes les 12 heures) ou en association synergique notamment avec le paracétamol, utilisé alors aux doses de 300 à 600 mg (*Codoliprane*, *Efferalgan codéiné*, 1 à 2 cp toutes les 8 heures), le paracétamol et l'aspirine (*Novacétol*), ou l'aspirine seule (*Compralgyl*).

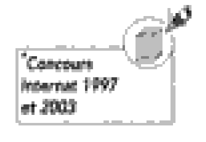
■ Ces schémas d'administration conduisent à une prise maximale de codéine de 150 à 180 mg par jour.

d) Effets secondaires et toxicité

- Aux doses utilisées, les effets toxicomanogènes et dépresseurs respiratoires de la codéine sont faibles. Néanmoins, elle peut être utilisée à des fins toxicomanogènes.
- Autres effets secondaires possibles : troubles neurosensoriels (somnolence, vertiges, céphalées), constipation, nausées, vomissements et bronchospasme.
- Dans le cas d'associations, les effets secondaires et les contre-indications de chaque constituant s'ajoutent.

e) Contre-indications

- La codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, d'asthme, d'allergie à la codéine, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, lors de grossesse ou d'allaitement.
- La prise concomitante d'un antalgique de niveau III est également contre-indiquée*.





2. Association paracétamol + dextropropoxyphène

a) Pharmacodynamie

Le dextropropoxyphène est un dérivé de la méthadone, ayant un effet antalgique 10 fois moindre que celui de la morphine et inférieur à celui de la codéine, mais il est moins toxicomanogène.

b) Pharmacocinétique

- Son absorption digestive est rapide, sa métabolisation hépatique et son élimination urinaire.
- Le délai d'action lors d'une administration orale est de 1 à 2 heures, et la durée d'action est de 4 heures.

c) Posologie et administration

- L'effet antalgique de niveau II est obtenu lorsque sont associés le paracétamol (400 mg) et le dextropropoxyphène (27 à 30 mg) (*Di-Antalvic*, associé à la *Caféine Propofan*).
- Il est recommandé de donner 1 à 2 cp à chaque prise et de renouveler la prise toutes les 8 heures.

d) Effets secondaires et toxicité

- Ils sont surtout digestifs (nausées, vomissements, ± constipation). Le dextropropoxyphène peut aussi être responsable de somnolence et induire des hypoglycémies et des hépatites mixtes.
- En cas d'intoxication aiguë, il existe un risque de dépression respiratoire et de cardiotoxicité.

e) Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement.

3. Tramadol

a) Pharmacodynamie

- Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique de niveau II ayant un effet opioïde faible par fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ, et un effet monoaminergique (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).
- Il en résulte une puissance analgésique d'environ 1/4 à 1/3 de celle de la morphine.

b) Posologie et administration

- Il est commercialisé sous plusieurs noms de spécialités (*Contramal*, *Topalgic*) avec des formes à libération immédiate dosées à 50 mg (1 à 2 prises toutes les 4 à 6 heures) et des formes à libération prolongée dosées de 50 à 200 mg (2 prises par jour).
- La dose maximale est de 400 mg par jour.
- Il existe des ampoules injectables à 100 mg (dose maximale quotidienne : 600 mg) réservées à l'usage hospitalier.
- Il existe des associations paracétamol-tramadol à doses fixes contenant 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol.

c) Effets secondaires et toxicité

- Aux doses utilisées, les effets toxicomanogènes et dépresseurs respiratoires du tramadol sont faibles.
- Effets indésirables les plus fréquents : nausées, vomissements et constipation. Viennent ensuite moins fréquemment : somnolence, céphalées et vertiges, sécheresse buccale et hypersudation.

d) Contre-indications

Insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique sévère, épilepsie non contrôlée, grossesse et allaitement, association aux IMAO et aux antidépresseurs sérotoninergiques.

C. Antalgiques de niveau III

1. Présentation générale

a) Groupes de récepteurs morphiniques

- 4 groupes de récepteurs morphiniques (μ, κ, ε, δ) ont été jusqu'alors identifiés. Le contrôle de la douleur dépend principalement des récepteurs μ, présents au niveau de la corne postérieure de la moelle et au niveau cérébral.

■ Les mécanismes d'action antalgique des agonistes de ces récepteurs correspondent principalement à une élévation du seuil de perception de la douleur et à une diminution de la transmission des messages nociceptifs aux niveaux spinal et supra-spinal. Au niveau cérébral, les agonistes morphiniques induisent une indifférence à la douleur, mais peuvent aussi être responsables de réactions d'euphorie, de somnolence ou d'anxiété.

b) Groupes de molécules

■ 4 groupes de molécules interagissant avec ces récepteurs ont été définis *(voir tableau 66-1)* :

– **agonistes purs** : agonistes puissants de l'ensemble des récepteurs morphiniques ;

– **agonistes partiels** : agonistes de l'ensemble des récepteurs morphiniques mais induisant un effet maximal toujours inférieur à celui induit par un agoniste pur ;

– **agonistes-antagonistes** : agonistes de certains sous-types de récepteurs aux opioïdes et antagonistes d'autres sous-types ;

– **antagonistes** (naltrexone) : agonistes présentant une affinité élevée pour les récepteurs morphiniques mais sans capacité d'activer ces récepteurs.

■ Seuls les 3 premiers possèdent des effets antalgiques. Les antagonistes sont utilisés comme antidotes dans le traitement des effets secondaires des médicaments des trois premiers groupes.

■ La prescription des opioïdes de niveau III s'effectue sur **une ordonnance sécurisée** *(voir fig. 66-1)*.

■ Les règles et durée maximale de prescription sont décrites dans le *tableau 66-2*.

2. Agonistes purs

a) Modalités d'administration *(voir tableau 66-2)*

■ Le **chlorydrate de morphine** peut être utilisé *per os*, mais est surtout prescrit en parentéral, en discontinu ou en continu.

– La PCA (*patient autocontrolled analgesia*), est une administration autocontrôlée par le patient, selon laquelle le patient répond lui-même à ses demandes. Elle est réalisée par voie IV à l'aide d'un pousse-seringue muni d'un système de sécurité permettant la programmation par le médecin :

• d'une administration régulière de morphine permettant le maintien d'un taux sérique minimal analgésique ;

• de bolus, déclenchés par le patient ;

• d'une période réfractaire bloquant l'administration pendant une durée nécessaire après chaque bolus ;

• d'une dose maximale autorisée sur une période donnée.

GROUPE HOSPITALIER
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE
47-83, Boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Date : 20/03/06
Nom et Prénom du patient : Mr Y Jean
Age : 57 ans

Dr X PAUL
Praticien Hospitalier
Neurologue

MOSCONTIN LP trente mg
Un comprimé matin et soir
pendant vingt huit jours

Signature :

1

Fig. 66-1. Fac-similé d'ordonnance sécurisée d'opioïdes fort*.


*Concours Internat 2001 et 2003

– Cette technique présente de nombreux avantages :

- elle limite le délai entre l'apparition de la douleur et le soulagement du patient ;
- elle évite les difficultés de posologie associées à la grande variabilité inter- et intra-individuelle de l'effet de la morphine.

■ Les formes LP du **sulfate de morphine** sont les plus utilisées, car elles permettent une seule (*Kapanol*) ou deux administrations (*Moscontin*) par jour.

– Le traitement est instauré à posologie progressive, par l'administration matin et soir de 30 mg de morphine, auxquels sont ajoutés en fonction des

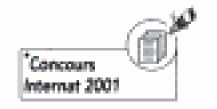
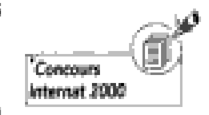


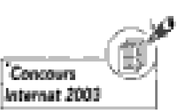
Tableau 66-2. Principaux morphiniques de niveau III*.

Classes d'opioïdes	Molécule	Forme galénique et voie d'administration	Dosage	Spécialités	Liste	Règles et durée maximale de prescription 0.
Agoniste pur	**Morphine**					
	Chlorhydrate	Ampoules orales	10, 20 mg	*Morphine*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 28 jours
	Sulfate	Comprimés LP	10 à 200 mg	*Moscontin*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 28 jours
		Gélules à libération immédiate	5 à 30 mg	*Actiskénan*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 14 jours
		Gélules LP	20 à 100 mg	*Skénan LP, Kapanol LP*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 28 jours
	Sels	Ampoules voies SC, IV, IM, péridurale, intrathécale	1 à 500 mg	*Morphine*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 7 jours ou 28 jours (si administration par système actif de perfusion)
	Fentanyl	Dispositif transdermique LP	25 à 100 µg/h	*Durogésic*	Stupéfiants	Ordonnance sécurisée, 28 jours mais délivrance pour 14 jours
		Comprimé avec dispositif pour application buccale	200 à 1 600 µg	*Actiq*	AMM réservée aux hôpitaux	28 jours mais délivrance pour 7 jours
	Hydromorphone	Gélules LP	4, 8, 16, 24 mg	*Sophidone LP*	Stupéfiants	28 jours
	Oxycodone	Comprimés LP	10, 20, 40, 80 mg	*Oxycontin LP*	Stupéfiants	7 jours
Agoniste partiel	**Buprénorphine**	Comprimés sublinguaux	0,2 mg	*Temgésic*	Liste I mais ordonnance sécurisée	1 mois renouvelable (maximum 5 fois)
		Ampoules voies IV, IM, SC	0,3 mg		Liste I réservés aux hôpitaux	
Agoniste-antagoniste	**Pentazocine**	Ampoules voie IM	30 mg	*Fortal*	Stupéfiants	7 jours
	Nalbuphine	Ampoules voies IV, IM, SC	20 mg	*Nubain*	Liste I	1 mois renouvelable (maximum 5 fois)

besoins 10, 20 à 30 mg supplémentaires matin et soir, par paliers de 2 à 3 jours jusqu'à obtention d'une antalgie efficace, et tant que la tolérance est bonne*.



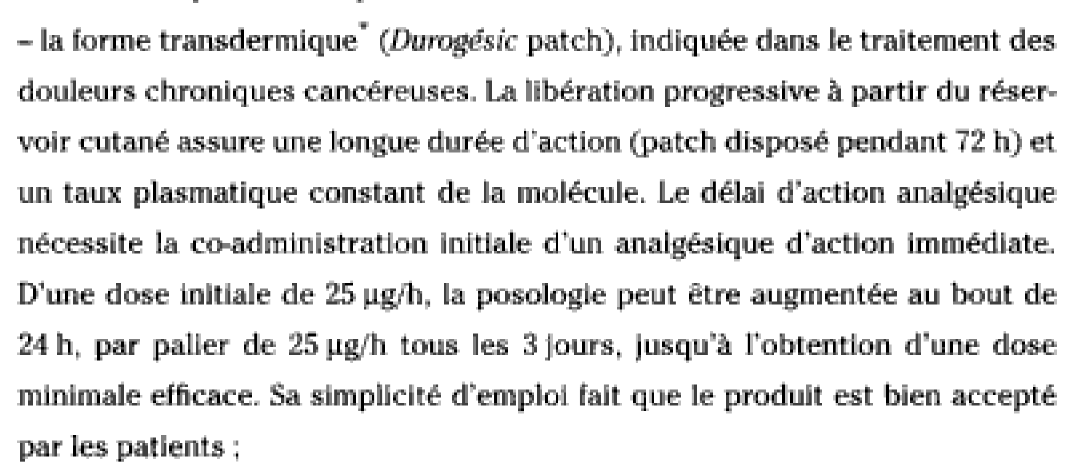
– Il n'existe pas d'effet plafond (contrairement aux antagonistes partiels ou agonistes-antagonistes), ce qui permet l'administration de doses très élevées nécessaires notamment en fin d'évolution d'affections très douloureuses*.

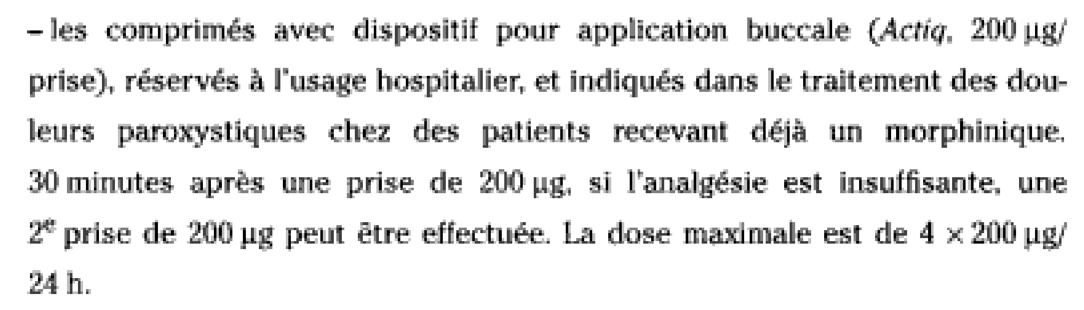


– Lors d'accès douloureux aigus (ex. : douleurs iatrogènes associées aux soins), des interdoses de sulfate de morphine à libération immédiate (*Actiskénan*) peuvent être ajoutées.

■ **Le fentanyl** présente une puissance analgésique 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine. Il est prescrit sous deux formes :

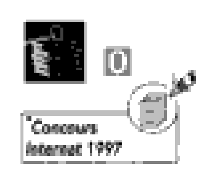



– la forme transdermique* (*Durogésic* patch), indiquée dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses. La libération progressive à partir du réservoir cutané assure une longue durée d'action (patch disposé pendant 72 h) et un taux plasmatique constant de la molécule. Le délai d'action analgésique nécessite la co-administration initiale d'un analgésique d'action immédiate. D'une dose initiale de 25 µg/h, la posologie peut être augmentée au bout de 24 h, par palier de 25 µg/h tous les 3 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace. Sa simplicité d'emploi fait que le produit est bien accepté par les patients ;


– les comprimés avec dispositif pour application buccale (*Actiq*, 200 µg/prise), réservés à l'usage hospitalier, et indiqués dans le traitement des douleurs paroxystiques chez des patients recevant déjà un morphinique. 30 minutes après une prise de 200 µg, si l'analgésie est insuffisante, une 2e prise de 200 µg peut être effectuée. La dose maximale est de 4 × 200 µg/24 h.

■ L'utilisation de **l'hydromorphone** et de **l'oxycodone** s'inscrit dans le concept de la « rotation des opioïdes ». Ce concept décrit que la morphine reste l'opioïde de référence utilisé en première intention dans les douleurs résistantes aux antalgiques de niveau II. Cependant, lors d'absence d'efficacité antalgique ou d'effets secondaires majeurs, il définit les modalités de remplacement de la morphine, par un autre membre de cette famille. L'ajustement posologique lors du changement de traitement s'effectue à l'aide du tableau de conversion équianalgésique des opiacés *(voir tableau 66-3)*.

b) Indications



■ Traitements brefs de certaines douleurs aiguës et intenses* :

– post-opératoires ;

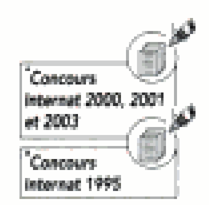
– infarctus du myocarde ITEM 132 ;

– colique néphrétique ;

– radiculalgie hyperalgique.

Tableau 66-3. Tableau de conversion équianalgésique des opiacés de niveau III.

Agonistes purs	
Morphine *per os*	60 mg
Morphine SC	30 mg
Morphine IV	20 mg
Fentanyl patch	25 µg/h
Hydromorphone *per os*	8 mg
Oxycodone	30 mg
Agonistes partiels	
Buprénorphine sublingual	1,6 mg
Buprénorphine IM	0,9 mg
Agonistes-antagonistes	
Nalbuphine IM	20 mg
Pentazocine IM	120 mg



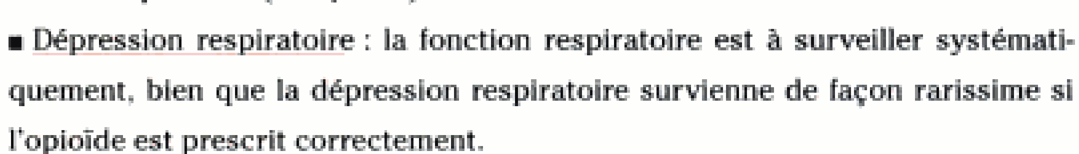
- Traitement prolongé de certaines douleurs chroniques résistantes aux antalgiques de niveau I et II :
  - douleurs cancéreuses* ;
  - douleurs non cancéreuses* (affections neurologiques ITEM 265 ou rhumatismales, par exemple arthroses hyperalgiques, lombalgies rebelles).

c) Effets secondaires




- Troubles digestifs :
  - à type de constipation (par diminution du péristaltisme) pouvant faire craindre l'occlusion. En prévention, dès le début du traitement, des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses doivent être mises en place (fibres alimentaires, hydratation, traitement laxatif) ;
  - la prévention des nausées et vomissements survenant en début de traitement fait appel à l'utilisation de dompéridone (*Motilium*, *Perydis*) et ou de métoclopramide (*Primpéran*)*.



- Dépression respiratoire : la fonction respiratoire est à surveiller systématiquement, bien que la dépression respiratoire survienne de façon rarissime si l'opioïde est prescrit correctement.
- Sédation, euphorie, somnolence : fréquentes.
- Confusion mentale : fréquente chez le sujet âgé.
- Rétention urinaire :
  - par augmentation de la tonicité des sphincters ;
  - chez certains patients prédisposés (adénome prostatique), on peut observer la formation d'un globe vésical. D'où l'indication d'une surveillance de la diurèse.
- Prurit : intense, il peut nécessiter l'administration de nalbuphine à faible dose.

- Surdosage :

  – accidentel (« overdose ») ou lié à une défaillance organique aiguë (insuffisance rénale) ;

  – il se traduit par une somnolence pouvant aller jusqu'au coma, une dépression respiratoire, une hypotension et un myosis ;

  – son traitement repose sur l'administration d'un antidote, la naloxone (*Narcan*).

- Accoutumance et dépendance :

  – la morphine est un stupéfiant qui peut entraîner une toxicomanie. La tolérance peut être prévenue par la rotation des opioïdes ;

  – la dépendance psychique est exceptionnelle lorsque la prescription médicale est correcte, et lors du traitement de douleurs aiguës. En prise chronique, le risque est plus grand et nécessite le suivi rigoureux des règles de prescription ;

  – l'arrêt brutal du traitement prolongé entraîne un syndrome de sevrage associant des signes neuro-végétatifs. La diminution progressive des doses assure la meilleure prévention de ce syndrome dont le traitement peut faire appel à la clonidine et aux neuroleptiques, ou à la réintroduction de la morphine en cas d'arrêt par erreur.

d) Contre-indications des opioïdes forts

- Insuffisance respiratoire ou hépatique.
- État dépressif.
- Traumatisme et hypertension crâniens.
- Intoxication alcoolique et *delirium tremens*.
- Enfant de moins de 30 mois en théorie.
- Allaitement.

3. Agonistes partiels

Ces médicaments ont en commun un **effet plafond**, c'est-à-dire qu'au-delà d'un certain seuil, l'augmentation des posologies s'accompagne d'un arrêt de la progression de l'effet antalgique mais d'une progression constante des effets indésirables.

a) Buprénorphine (Temgésic)

- Elle est plus puissante que la morphine mais, compte tenu de son caractère partiel, l'efficacité thérapeutique réelle est moins importante.
- Le *Temgésic* se présente sous forme de comprimés sub-linguaux à 0,2 mg, ou de préparation injectable en milieu hospitalier.
- Le délai d'action est court (15 à 45 minutes) et la durée d'action est de 6 à 12 heures.

■ Il est indiqué dans la prise en charge des douleurs aiguës (post-opératoires, infarctus du myocarde) ou cancéreuses lorsque les antalgiques de niveau II sont inefficaces.

■ Chez l'adulte, la dose d'entretien est de 1 à 2 comprimés toutes les 8 heures. Elle est augmentée de 1/2 à 1 comprimé à chaque prise si l'effet analgésique est insuffisant, sans dépasser la dose plafond, de 5 comprimés par prise.

■ Devant une absence d'efficacité, on a recours à la morphine (selon tableau 66-3).

■ Les effets secondaires sont similaires à ceux de la morphine, sauf en cas de surdosage où la naloxone est peu efficace car la liaison récepteur µ et buprénorphine est très forte. Une dépendance psychique au cours de traitement prolongé est possible.

■ La buprénorphine devra être arrêtée 8 heures avant l'administration d'un agoniste pur.

b) Subutex

Pour mémoire, il existe une deuxième forme de buprénorphine, à un dosage plus fort, le *Subutex*, dont l'usage est destiné au sevrage des toxicomanes.

4. Agonistes-antagonistes

■ Pentazocine (*Fortal*).

■ Nalbuphine (*Nalbuphine*, *Nubain*).

– Ils sont ainsi nommés car ils sont à la fois agonistes des récepteurs κ et antagonistes des récepteurs µ. Ceci implique donc la nécessité de maintenir un intervalle libre entre la dernière dose d'un agoniste-antagoniste et la première dose d'un agoniste pur en cas de modification thérapeutique, en raison du risque de compétition. De plus, leur utilisation chez un patient dépendant de la morphine expose au risque de provoquer un syndrome de sevrage.

– Leur durée d'action courte (2-4 heures) oblige à la répétition de l'administration des doses : 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures, sans jamais dépasser 160 mg/jour pour la nalbuphine ; 30 mg 4 à 6 fois par jour, sans dépasser 180 mg/jour.

– La **nalbuphine** est également l'opiacé le plus utilisé chez l'enfant, par doses de 0,2 mg/kg toutes les 4-6 heures (IV ou SC).

– Ils ne peuvent être utilisés que pour la prise en charge de la douleur aiguë, notamment post-opératoire. La **pentazocine** est utilisée en anesthésie-réanimation.

– Leurs effets indésirables sont les mêmes que ceux des agonistes.

– La **pentazocine** est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux opiacés ou en cas de douleur abdominale non diagnostiquée. L'association des agonistes-antagonistes avec un autre morphinique est contre-indiquée.

D. Autres traitements médicamenteux de la douleur

1. Antidépresseurs tricycliques

O

■ Les **inhibiteurs mixtes** de la recapture de noradrénaline et de sérotonine (*Laroxyl, Anafranil, Tofranil*), notamment, sont actifs sur les phénomènes douloureux longs et à bas bruit.

■ L'effet antalgique survient dans les quinze premiers jours après le début du traitement, entrepris à doses progressivement croissantes ; il doit être maintenu durant 4 à 6 semaines au minimum avant de conclure à une inefficacité*.



2. Anticonvulsivants

O

■ Ils sont fréquemment utilisés dans les douleurs fulgurantes, comparables à un phénomène épileptique au niveau des neurones de la moelle.

■ Peuvent être prescrits : la carbamazépine (*Tégrétol*), la gabapentine (*Neurontin*), le clonazépam (*Rivotril*), la lamotrigine (*Lamictal*).

3. Anxiolytiques

O

■ Ils ont tout leur intérêt dans un contexte de syndrome douloureux chronique (*Lexomil*, *Urbanyl*, *Tranxène*).

■ Leur prescription doit être limitée dans le temps, surveillée et ne pas dépasser deux à trois mois. Elle suppose, au préalable, une bonne évaluation psychopathologique*.



4. Anesthésiques locaux

III. THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

A. Chirurgie

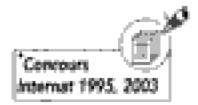
■ **Les traitements neuro-chirurgicaux** ne s'adressent qu'aux algies chroniques, réellement rebelles aux traitements antalgiques. O

■ La technique utilisée est différente selon qu'il s'agit de douleurs par excès de stimulation nociceptive ou de douleurs neuropathiques :

– dans le premier cas, comprenant essentiellement des douleurs liées à une évolutivité néoplasique, mal contrôlées par les substances opioïdes, la section ou thermo-destruction de fibres sensitives peuvent être pratiquées (par exemple au niveau de la jonction radicello-médullaire, du faisceau spino-thalamique) ;

– dans le deuxième cas, La neurostimulation transcutanée a pour but de renforcer le *gate-control* (ou « contrôle segmentaire local »). Ce contrôle implique les fibres de gros calibre à conduction rapide. Leur stimulation va inhiber partiellement ou totalement les activités spontanées des cellules de la corne dorsale de la moelle. Il s'agit d'une inhibition pré-synaptique des influx nociceptifs.

■ La chirurgie est utilisée dans la prise en charge de douleurs neurologiques périphériques (*ex.* : douleur séquellaire des zonas). La neurostimulation médullaire permet de renforcer l'action inhibitrice des voies cordonales postérieures. Cette technique est utilisée en cas d'échec de la stimulation transcutanée.



B. Kinésithérapie*

Elle peut permettre de diminuer la douleur par la diminution des contraintes locales :

■ rétablir des postures inadéquates génératrices de douleurs articulaires ;

■ diminuer un œdème compressif par drainage lymphatique (mauvaise circulation veineuse, curage ganglionnaire) ;

■ relaxer des muscles ;

■ rétablir la souplesse articulaire.

C. Autres

1. Cryothérapie

L'application de froid diminue les phénomènes inflammatoires locaux, par exemple lors d'une entorse de la cheville.

2. Prise en charge psychologique

Elle est nécessaire, parce que la chronicité de la douleur engendre une réaction anxiogène et un fond dépressif qui peuvent aggraver la perception de la douleur.

3. Radiothérapie

Elle peut être utile en cas de lésion tumorale osseuse douloureuse, en l'absence de traitement local possible.

IV. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

A. Prise en charge de la douleur

■ La prise en charge de la douleur sera souvent multidisciplinaire afin d'optimiser les traitements.

■ Il faut en premier lieu évaluer le mécanisme et l'intensité de la douleur, ainsi que sa topographie et son évolution spontanée ou sous traitement. Un bon interrogatoire est primordial. Si le traitement symptomatique est important, il ne faudra pas oublier le traitement étiologique (antibiothérapie, chimiothérapie, chirurgie).

■ Pour une douleur légère et discontinue, un traitement à la demande sera le mieux adapté.

■ En cas de douleur légère à modérée, on débutera par un antalgique de niveau I. En cas de douleur importante, on pourra commencer d'emblée par un antalgique de niveau III. Toute douleur récurrente ou continue doit faire pros-



crire un traitement à la demande. En cas d'épisode aigu s'ajoutant à une douleur chronique équilibrée, on pourra s'aider d'interdoses ponctuelles ou d'un antalgique de palier différent.

■ On essaiera le plus possible de maintenir la voie orale s'il s'agit de patients cancéreux dont le maintien de l'autonomie doit être préservé. Par contre chez un patient ayant une carcinose péritonéale et des douleurs nécessitant un morphinique, on préfèrera le *Durogésic* qui a moins d'effet digestif et dont l'administration pourra être maintenue pendant les périodes d'occlusions.

■ En cas d'utilisation d'un antalgique en prévention d'un acte douloureux, on tiendra compte du délai d'action exigé ainsi que de la durée nécessaire.

■ Une surveillance particulière sera apportée à la survenue d'effets indésirables, et des mesures préventives contre certains de ces effets seront éventuellement prises (prévention de la constipation chez les patients traités par la morphine).

B. Évaluation de l'efficacité du traitement

■ Après l'initiation d'un traitement, il faut s'assurer de son efficacité, de sa bonne adaptation et de l'absence d'effets secondaires importants.

■ Si la douleur persiste, il faudra s'assurer de la prescription du bon niveau d'antalgique, de la bonne posologie, du bon intervalle de dose, de la bonne prise des traitements adjuvants éventuellement nécessaires, de la compliance au traitement, de la bonne prise en charge psycho-relationnelle du patient. L'absence d'efficacité peut conduire à prescrire un traitement antalgique de palier supérieur. Il faudra, à chaque modification thérapeutique, avoir la même attitude systématique.

■ Si la douleur a totalement disparu, on pourra proposer une diminution du traitement antalgique. Si une diminution rapide de la douleur est attendue, par traitement du phénomène causal, on diminuera les doses de 30 à 50 % par jour si besoin.

■ L'évaluation du niveau de douleur est la même en cours de traitement qu'au moment du diagnostic, à l'aide des échelles de douleur. On s'aidera aussi de la consommation d'antalgiques, notamment des interdoses en cas de traitement par morphiniques.

■ À chaque visite, on recherchera des signes orientant vers un mésusage, un abus ou une dépendance psychique.

Fiche **Dernier tour**

Thérapeutique antalgique, médicamenteuse et non médicamenteuse

- L'évaluation de la douleur est une démarche indispensable et préalable à toute prescription d'antalgique [0]. Elle repose sur l'utilisation d'échelles d'autoévaluation de la douleur. (échelle visuelle analogique [EVA], échelle numérique ou échelle verbale simple).
- L'OMS a proposé une classification en trois paliers ou niveaux de douleur, sur laquelle repose la hiérarchie des antalgiques en fonction de leur efficacité *(voir tableau 66-1, page 94)* [0].
- Le paracétamol est potentiellement toxique pour le foie : un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise, nécessite une hospitalisation immédiate et un traitement d'urgence par la N-acétylcystéine, efficace à condition d'être administrée avant la 12[e] heure [0].
- **Les antalgiques de niveau II** induisent des effets secondaires similaires à ceux des opioïdes mais d'intensité nettement plus faible *(voir tableau 66-4, page 109)*.
- Il existe de **nombreuses formes d'administration des antalgiques de niveau III,** dont l'utilisation optimale permet d'ajuster au mieux le délai et la durée d'action antalgique *(voir tableau 66-5, page 110)*.
  - Les antalgiques de niveau III sont délivrés pour 28 jours de traitement sur ordonnance sécurisée, sauf la morphine parentérale (7 jours) et la pentazocine en IV (7 jours, sauf système actif de perfusion : 28 jours) *(voir tableau 66-2, page 100)* [0]. Les ordonnances ne sont pas renouvelables, sauf celles de buprénorphine et de nalbuphine renouvelables jusqu'à 5 fois.
  - Devant une absence d'efficacité antalgique ou d'effets secondaires majeurs lors de l'utilisation de la morphine, le concept de la rotation des opioïdes [0] définit les modalités de son remplacement par un autre analgésique fort. L'ajustement posologique lors du changement de traitement s'effectue à l'aide du tableau de conversion équi-analgésique des opiacés *(voir tableau 66-3, page 102)*.
- Les principaux effets secondaires et contre-indications d'un traitement par un antalgique de niveau III sont résumés dans le *tableau 66-6, page 112*.
- Certains antiépileptiques, antidépresseurs ou anxiolytiques sont des **co-analgésiques** [0] utiles dans la prise en charge globale des patients douloureux.
- Parmi les thérapeutiques non médicamenteuses, on trouve :
  - la neuro-chirurgie [0] lors d'algies chroniques, réellement rebelles aux traitements antalgiques ;
  - la kinésithérapie ;
  - la cryothérapie ;
  - la prise en charge psychologique.



Fiche **Dernier tour**

Tableau 66-4. Posologie, effets secondaires et contre-indications des opioïdes de niveau II.

Antalgiques de niveau II	Spécialités	Posologie	Effets secondaires	Contre-indications
Dihydrocodéine Codéine + paracétamol + aspirine + paracétamol + aspirine	*Dicodin 60 LP* *Codoliprane* *Efferalgan codéiné* *Compralgyl* *Novacétol*	150 à 180 mg par jour maximum	– Effets toxicomanogènes et dépresseurs respiratoires faibles – Troubles neurosensoriels (somnolence, vertiges, céphalées) – Constipation, nausées, vomissements – Bronchospasme	– Insuffisance respiratoire, asthme, allergie à la codéine, insuffisance hépatique ou rénale sévère, grossesse ou allaitement – Prise concomitante d'un antalgique de niveau III
Paracétamol + dextropropoxyphène	*Di-Antalvic*	– 400 mg de paracétamol – 30 mg de dextropropoxyphène 1 à 2 cp toutes les 8 heures	– Effets digestifs (nausées, vomissements, ± constipation), somnolence – Hypoglycémies, hépatites mixtes	– Hypersensibilité au principe actif – Insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement
Tramadol	*Contramal* *Topalgic*	– Formes libération immédiate 50 mg : 1 à 2 prises toutes les 4 à 6 heures – Formes LP : 50 à 200 mg, 2 prises par jour) Dose maximale : 400 mg par jour – Ampoules injectables à 100 mg (dose maximale quotidienne : 600 mg), réservées à l'usage hospitalier	– Effets toxicomanogènes et dépresseurs respiratoires faibles – Fréquemment : nausées, vomissements, constipation – Moins fréquemment : somnolence, céphalées, vertiges, sécheresse buccale, hypersudation	– Insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique sévère, épilepsie non contrôlée, grossesse et allaitement – Association aux IMAO et aux antidépresseurs sérotoninergiques

Fiche Dernier tour

Tableau 66-5. Principaux opioïdes de niveau III.

Classes d'opioïdes	Molécule	Spécialités	Classe	Forme galénique et voie d'administration	Posologie
Agoniste pur	**Morphine**				
	chlorhydrate	*Morphine*	Stupéfiants	Ampoules orales IV	10 mg × 6 Administration auto-contrôlée par le patient
	sulfate	*Moscontin* *Actiskénan*	Stupéfiants	Comprimés LP Gélules à libération immédiate	30 mg × 3 10 mg × 6
		Skénan LP, Kapanol LP		Gélules LP	60 mg/24h Augmentation progressive jusqu'à efficacité ou intolérance
	sels			Ampoules voies SC, IV, IM, péridurale, intrathécale	5 à 10 mg SC 1 à 3 mg IV/injection Augmentation progressive jusqu'à efficacité ou intolérance
	Fentanyl	*Durogésic*	Stupéfiants	Dispositif transdermique LP	1 pour 3 jours
		Actiq	AMM réservée aux hôpitaux	Comprimé avec dispositif pour application buccale	200µg (1 cp)/prise unitaire, maximum 4 cp/24 h
	Hydromorphone	*Sophidone LP*	Stupéfiants	Gélules LP	Fonction de la posologie du traitement morphinique relayé : en 2 prises par 24 h espacées de 12 heures
	Oxycodone	*Oxycontin LP*	Stupéfiants	Comprimés LP	Fonction de la posologie du traitement morphinique relayé : en 2 prises par 24 h espacées de 12 heures : Augmentation progressive jusqu'à efficacité ou intolérance

Fiche Dernier tour

Tableau 66-5. Principaux opioïdes de niveau III. (suite)

Classes d'opioïdes	Molécule	Spécialités	Classe	Forme galénique et voie d'administration	Posologie
Agoniste partiel	**Buprénorphine**	*Temgésic*	Liste I mais ordonnance sécurisée	Comprimés sublinguaux	Chez l'adulte, dose d'entretien : 1 à 2 comprimés toutes les 8 heures. Augmentée de 1/2 à 1 comprimé à chaque prise si l'effet analgésique est insuffisant. Dose plafond : 5 comprimés par prise.
			Liste I réservée aux hôpitaux	Ampoules voies IV, IM, SC	0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 8 heures.
Agoniste-antagoniste	**Pentazocine**	*Fortal*	Stupéfiants	Ampoule voie IM	90 à 120 mg/jour, dose maximale : 180 mg/jour.
	Nalbuphine	*Nubain*	Liste I	Ampoules voies IV, IM, SC	10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures, sans jamais dépasser 160 mg/jour.

Fiche Dernier tour

Tableau 66-6. Effets secondaires et contre-indications des opioïdes forts.

Effets secondaires	Contre-indications
– Troubles digestifs 0 : constipation (pouvant faire craindre l'occlusion) nausées et vomissements en début de traitement – Dépression respiratoire 0, sédation, euphorie, somnolence – Confusion mentale (fréquente chez le sujet âgé) – Rétention urinaire – Prurit – Accoutumance et dépendance 0 – Risque de toxicomanie 0	– Insuffisance respiratoire ou hépatique – État dépressif – Traumatisme et hypertension crâniens – Intoxication alcoolique et *delirium tremens* – Enfant de moins de 30 mois en théorie – Allaitement

ITEM 168

Effets placebo et médicaments placebo

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Définir l'effet placebo et le placebo.
- Connaître les domaines d'utilisation du placebo en recherche clinique et en pratique médicale.

LIEN TRANSVERSAL

ITEM 2 La méthodologie de la recherche clinique.

CONSENSUS 

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- Un placebo est une substance inerte délivrée dans un contexte d'essai thérapeutique.
- L'effet placebo est une composante non-spécifique de l'effet thérapeutique, commune à la majorité des médicaments. Il dépend de l'affection considérée, du patient, du comportement des soignants, mais aussi de la présentation du médicament.
- Le placebo pur est utilisé comme comparateur dans les essais cliniques, alors que le placebo impur est une substance pharmacologique à l'activité incertaine, administrée en pratique clinique pour prendre en charge la composante psychologique d'une maladie.
- Un médicament efficace est par définition un médicament dont la supériorité par rapport au placebo a été démontrée.

I. DÉFINITIONS

A. placebo

- **Un placebo** (du latin : *placebo*, je plairai) est une substance inerte, dépourvue de vrai principe actif, théoriquement dénuée de toute activité pharmacologique

spécifique, délivrée dans un contexte thérapeutique. Son efficacité repose donc sur le seul fait que le malade est persuadé de prendre un traitement efficace.

- Il existe de nos jours deux emplois du placebo en médecine :
  - **le placebo pur**, qui est une substance inerte utilisée dans le cadre des essais cliniques, considérée comme le niveau plancher d'efficacité associé à la prise d'un médicament ;
  - **le placebo impur** contenant un ou plusieurs principes actifs d'efficacité douteuse, mais encore employé et utile en pratique médicale.

Dans les deux cas, c'est l'effet placebo qui est recherché.

B. Effet placebo

C'est l'écart positif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. Dans la mesure où l'effet placebo existe lors de la prise de toute substance, dès lors qu'elle est présentée comme possédant des propriétés thérapeutiques, l'effet global d'un médicament résulte toujours de la somme de deux composantes : l'effet pharmacologique et l'effet placebo.

C. Effet *nocebo*

C'est l'écart négatif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. Il correspond à l'aptitude du placebo à induire des effets indésirables, comme une substance active.

II. FACTEURS MODULANT L'EFFET PLACEBO

- L'existence d'un effet placebo est démontrable dans presque toutes les situations pathologiques.
- L'effet placebo n'est pas constant. Il varie en fonction de la maladie, du patient, pour un même patient, en fonction du moment de la vie, du médecin prescripteur ou encore des circonstances de prescription du médicament.

A. Type de maladie

- Il est indispensable, pour qu'un effet placebo puisse survenir, que la situation pathologique soit amendable, susceptible de variations, de guérison ou de rémissions spontanées.
- Les pathologies à forte composante psychologique sont particulièrement concernées, comme l'anxiété, la dépression, l'insomnie, les troubles paniques, la toux, et la douleur sous toutes ses formes et indépendamment de sa cause.
- Le placebo agit sur des signes subjectifs, mais est également mesurable sur certains paramètres objectifs : acidité gastrique, glucose, cholestérolémie, hypertension artérielle.

B. Médecin et relation médecin-patient

- Il semble exister un parallélisme entre la conviction du prescripteur (plus généralement des soignants) concernant l'efficacité du médicament qu'il prescrit, et l'effet qu'il observe. Ainsi, un médecin à forte empathie, persuasif, induit inconsciemment plus fréquemment un effet placebo qu'un médecin négligeant, peu préoccupé par la santé de son patient.
- La notoriété du médecin, la durée et le prix de la consultation, la durée de l'attente dans le cabinet, sont autant d'autres facteurs influençant plutôt favorablement l'effet placebo.

C. Malade

L'existence de personnalités **placebo-sensibles, ou placebo-résistantes** n'a jamais pu être démontrée. La définition de ce caractère repose sur la propension de chacun à modifier son comportement sous l'effet de l'observation. Le caractère anxieux et impressionnable de certains sujets, la crédulité ou encore le désir de faire plaisir au médecin participent certainement à l'effet placebo associé à la prise d'un médicament.

D. Médicament

La présentation, la forme, la taille, la couleur et le goût d'un médicament peuvent accentuer ou diminuer l'effet placebo. Le nom et le prix du médicament peuvent aussi influencer cette sensibilité.

> L'effet placebo est donc la part psychologique de tout effet thérapeutique. Cet effet est d'autant plus important que le médecin, le patient et tout autre observateur attendent cet effet, et que la manifestation attendue est importante.

III. DOMAINE D'UTILISATION DU PLACEBO

A. Lors de l'évaluation d'un nouveau médicament

- Dans un **essai clinique**, le placebo étant considéré comme le niveau minimum d'efficacité, le meilleur moyen de démontrer l'efficacité d'un produit serait de comparer ses effets à ceux d'un placebo, tous deux étant administrés dans deux groupes de patients tirés au sort, et en tous points identiques. L'essai clinique contrôlé *versus* placebo, est alors défini comme un essai comparatif comprenant un groupe témoin traité par placebo et un groupe traité par le nouveau médicament. **L'effet du nouveau médicament est alors défini par sa supériorité sur son placebo** ITEM 2.
- **Éthiquement**, l'utilisation du placebo est remise en cause. Les comités de protection des personnes (CPP) sont de plus en plus réticents à donner un avis favorable à un essai comportant un bras placebo.

■ L'usage du placebo dans les essais paraît licite, lorsqu'il n'existe pas pour la pathologie ciblée de traitement déjà validé, ou dans les cas de maladies peu graves ou psychosomatiques, ou de symptômes supportables, transitoires et
O spontanément résolutifs, comme une céphalée, une douleur dentaire.

■ L'utilisation optimale du placebo dans un essai clinique impose l'application d'une procédure de double aveugle (ou double insu).

– Un essai réalisé en double aveugle implique que ni le sujet de l'essai ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré ; ces conditions nécessitent que le placebo soit identique en tous points au médicament. Le double aveugle ne peut pas toujours être respecté.

– Dans des conditions de simple aveugle, seul le sujet de l'essai ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur la connaît ITEM 2.

B. En pratique médicale

L'utilisation de médicaments d'efficacité douteuse, mais consacrés par l'usage, n'a pas disparu de la pratique quotidienne. Leur prescription répond à la double nécessité pour le médecin de donner au malade l'impression « qu'on fait quelque chose », tout en étant à peu près persuadé de ne pas nuire. Il s'agit alors de placebo impur.

Il faut distinguer :

■ les cas où l'utilisation du placebo n'est là que pour **éviter tout abandon thérapeutique** dont le retentissement psychologique pourrait être désastreux sur le malade ;

■ les cas de **maladies bénignes**, où certains médicaments dits « de confort » ou « traditionnellement utilisés » et dont l'efficacité n'a pas été formellement prouvée mais dont la tolérance reste très acceptable, continuent à être prescrits. Ces placebos impurs restent utiles pour **lutter contre les petits maux et traiter les personnes qui se croient malades**.

IV. EFFICACITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES

■ Pour la plupart des auteurs, l'efficacité se situe en moyenne autour de 30 %.

■ La prise de placebo peut amener des effets latéraux, voire des effets négatifs.
O Ces phénomènes ont été regroupés sous le nom d'effet *nocebo*.

■ À partir d'une synthèse de différentes études cliniques (groupes contrôles), les effets *nocebo* ont été énumérés. On les retrouve dans l'ordre de fréquence décroissante : somnolence (37 %), fatigue (17,2 %), troubles gastriques et intestinaux (16 %), difficultés de concentration (13,2 %), céphalées (11,6 %), bouffées de chaleur (11,4 %), tremblements (11 %).

■ Ces effets varient en fonction du type de placebo administré et de la pathologie ciblée, et apparaissent plus fréquemment si le patient connaît les effets attendus du médicament actif.

■ Certains cas de toxicomanie au placebo, avec des signes de manque, ont été rapportés.

Fiche **Dernier tour**

Effets placebo et médicaments placebo

■ Un placebo est une substance inerte, dépourvue de principe actif, théoriquement dénuée de toute activité pharmacologique spécifique, délivrée dans un contexte thérapeutique 0. Il existe de nos jours deux emplois du placebo en médecine :

– **le placebo pur**, qui est une substance inerte utilisée dans le cadre des essais cliniques, considérée comme le niveau plancher d'efficacité associé à la prise d'un médicament. L'usage du placebo dans les essais paraît licite, lorsqu'il n'existe pas pour la pathologie ciblée de traitement déjà validé, ou dans le cas des maladies peu graves ou psychosomatiques 0 ;

– **le placebo impur** contenant un ou plusieurs principes actifs d'efficacité douteuse, mais encore employé et utile en pratique médicale.

■ Dans les deux cas, c'est **l'effet placebo** qui est recherché 0. Il varie en fonction de la maladie, du patient, du médecin prescripteur ou encore des circonstances de prescription du médicament 0.

■ Le placebo est utilisé dans les essais cliniques contrôlés comprenant un groupe témoin traité par placebo et un groupe traité par le nouveau médicament.

■ L'usage du placebo dans les essais paraît licite, lorsqu'il n'existe pas pour la pathologie ciblée de traitement déjà validé, ou dans les cas des maladies peu graves ou spychosomatiques, ou de symptômes supportables, transitoires et spontanément résolutifs, comme une céphalée, une douleur dentaire 0.

■ L'effet placebo est donc la part psychologique de tout effet thérapeutique 0.

■ Un placebo peut aussi induire des effets indésirables regroupés sous le terme d'effet *nocebo* 0.

ITEM 169

Évaluation thérapeutique et niveau de preuve

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

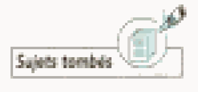
- Argumenter l'évaluation d'une thérapeutique en fonction des niveaux de preuve des principales sources d'information.
- Argumenter une publication scientifique sous ses différentes formes, du rapport de cas à l'essai clinique randomisé contrôlé et critiquer une information thérapeutique.
- Savoir analyser et critiquer une information thérapeutique de façon à baser sa décision thérapeutique sur l'évidence la plus forte.
- Savoir hiérarchiser les différents niveaux de preuve de la littérature médicale et en connaître les limites intrinsèques.
- Prise en charge des patients de façon individuelle et non selon une approche épidémiologique « de groupe ».

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 2 La méthodologie de la recherche clinique.

ITEM 72 Interprétation d'une enquête épidémiologique.

Sujet tombé au concours de l'internat



- **2003**, zone Nord :

Un essai contrôlé randomisé, mené en parallèle, a étudié l'efficacité d'une nouvelle héparine de bas poids moléculaire non encore commercialisée (molécule X) sur la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie générale en comparaison avec l'héparine standard. 1 351 patients, hommes ou femmes âgés de 40 ans ou plus et qui devaient subir un acte de chirurgie abdominale ou gynécologique, ont été randomisés, 672 dans le groupe X (une injection sous-cutanée de 1 750 UI anti-Xa, 2 heures avant l'intervention) et 679 dans le groupe de l'héparine non fractionnée (deux injections sous-cutanées de 5 000 UI réparties en une injection 2 heures avant l'intervention et une injection 8 heures après l'intervention). Le critère principal d'efficacité était la survenue d'un accident thromboembolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Les critères secondaires étaient la survenue de complications hémorragiques locales (hématomes de la paroi) ou générales et le nombre de transfusions sanguines éventuellement nécessaires.

1) À quelle phase du développement de cette nouvelle molécule correspond cet essai ? Pourquoi ?

2) Pour que cet essai soit méthodologiquement correct, il doit être en double aveugle, pourquoi ?

En pratique dans cette étude, quel schéma thérapeutique proposez-vous pour instaurer le double aveugle ?

3) L'efficacité a été évaluée sur 1 311 patients et a montré que l'incidence des thromboses veineuses profondes diagnostiquées par phlébographie n'a pas été différente statistiquement entre les deux groupes (respectivement 4,8 % et 4,4 %). Pouvez-vous conclure que les deux héparines ont une efficacité équivalente ? Justifiez votre réponse.

4) Dans cet essai, le nombre de patients présentant une complication hémorragique à type d'hématome de la plaie est statistiquement plus faible sous molécule X que sous héparine standard (29 *versus* 52 ; $p < 0,01$).

Pouvez-vous conclure que l'héparine X, utilisée à cette posologie, est mieux tolérée que l'héparine standard ? Justifiez votre réponse.

5) Il existe déjà en France plusieurs autres héparines de bas poids moléculaire qui ont démontré leur équivalence quant à leur rapport bénéfice/risque dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie. Au terme de cet essai, comment peut-on situer cette nouvelle héparine X en termes d'efficacité et de sécurité par rapport à l'ensemble des HBPM déjà disponibles sur le marché ?

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE...

La médecine fondée sur des preuves

- Processus systématique de recherche, d'évaluation, et d'utilisation des résultats pour prendre des décisions cliniques.
- Médecine basée sur des preuves ou *Evidence based medicine* (EBM) : pose des questions, trouve et évalue les données appropriées, et utilise ces informations pour la pratique clinique quotidienne.
- Quatre étapes de l'EBM :
  - formuler une question clinique claire du problème posé par un patient ;
  - rechercher dans la littérature les articles cliniques appropriés ;
  - évaluer de façon critique l'évidence en ce qui concerne sa validité et son utilité ;
  - mettre en application les résultats utiles dans la pratique clinique.

La recherche biomédicale ITEM 2

- La recherche clinique ou biomédicale englobe tous les essais ou expérimentations organisés ou pratiqués sur l'être humain, visant « à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition » (article L 209-1 du Code de la santé publique).
- L'essai clinique est dit comparatif si on compare deux traitements, ou deux stratégies diagnostiques ou thérapeutiques.
- Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues et sont désignés dans la loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (titre V, chapitre 2) relative à la politique de santé publique, dans les termes suivants : « recherches biomédicales ». Ces recherches visent à déboucher sur une publication, une communication et/ou la diffusion d'un rapport.

I. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UNE THÉRAPEUTIQUE : LES ESSAIS CLINIQUES THÉRAPEUTIQUES ITEM 2

- **Fait suite aux essais précliniques qui vont avoir trois objectifs principaux :**
  - **faire la preuve du concept, par exemple sur des modèles animaux de pathologie humaine à partir de la démonstration de mécanismes physiologiques ;**
  - **obtenir des premières données de pharmacocinétique et pharmacodynamique ;**

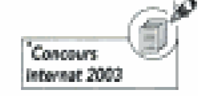
– obtenir des données de sécurité préclinique, telles que la mutagénèse, l'influence sur la reproduction et le développement fœtal. La détermination de la dose létale 50, dose qui fait mourir 50 % des animaux exposés à la substance, est utilisée pour définir la première dose qui sera administrée à l'homme lors de la phase 1.

■ Objectifs : évaluer l'efficacité d'un médicament, d'une technique chirurgicale, d'une thérapeutique non médicamenteuse (exemple : radiothérapie) ou d'un dispositif médical (exemple : stent).

■ Les différentes phases des essais cliniques *(voir le tableau 169-1)* :

■ Les essais de phase 3 doivent être randomisés, contrôlés (c'est-à-dire comparatifs à un groupe placebo ou traitement de référence) et en double aveugle (ou double insu) ⇒ niveau de preuve le plus élevé.

■ Utilisation du placebo ⇒ démonstration de la composante pharmacologique de l'effet, pour l'efficacité comme pour la tolérance*.



■ Randomisation ⇒ comparabilité des populations sur tous les points sauf un : le traitement.

■ Double insu ⇒ limiter la subjectivité du médecin et du malade. Pas toujours possible (propriétés pharmacodynamiques différente, *ex.* : comparaison d'un bêtabloquant et d'un anticalcique dans l'HTA : bradycardie révélant le groupe.)

II. DIFFÉRENTES SOURCES D'INFORMATION ET NIVEAU DE PREUVE

A. Niveau de preuve en fonction de la qualité des données

0

La Haute autorité de santé (http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_434715) a publié des référentiels sur l'analyse de la littérature *(tableau 169-2)*.

B. Différents types d'études

1. Essai clinique ITEM 2

Présentation de résultats d'une étude en fonction des données du moment. Thérapeutique ⇒ idéalement essai randomisé, contrôlé, en double aveugle.

a) Avantages

Tirage au sort donc populations comparables en tout point sauf en ce qui concerne l'intervention étudiée ⇒ toute différence observée est probablement due à l'intervention et non à des facteurs potentiels d'interférence.

b) Inconvénients

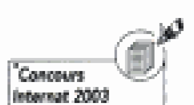
■ Nécessité de population homogène où la pathologie étudiée est prédominante, voire la seule, afin de mieux tester la valeur de l'intervention ⇒ l'essai contrôlé randomisé élimine une grande quantité de patients présentant des



Tableau 169-1. Différents types d'essais cliniques*

*Concours Internat 2003

Phase 1	**1[re] administration chez l'homme** Petit nombre de volontaires en général sains (contre exemples chimiothérapie). Objectifs : – déterminer la dose maximale tolérée (DMT, dose entraînant des toxicités inacceptables) ; – réalisation de pharmacocinétiques ; – évaluation des effets pharmacodynamiques (critère accessoire). Particularités : populations spécifiques (sujets âgés, insuffisants rénaux).
Phase 2	**Détermination des modalités optimales d'administration et étude de l'efficacité pharmacologique** Pharmacologie : – déterminer les posologies optimales ; – recherche d'une relation dose-effet. Pharmacocinétique : – étude de la biodisponibilité du produit, des espaces de diffusion, des conditions d'élimination ; – administration unique, répétée ; – peut être (phase 2b) ou non (phase 2a) randomisée. → **Conditions optimales de prescription (posologie, rythme, durée).**
Phase 3	**Démonstration de l'efficacité thérapeutique** Une étude par indication : – essais comparatifs ; – choix du comparateur (placebo ou médicament de référence) ; – choix du « challenge » : supériorité ou non infériorité[1*] ; – choix du critère de jugement, cliniquement pertinent : (morbi-mortalité), ou de substitution (baisse de pression artérielle, normalisation de paramètres biologiques) ; – randomisation : répartition du hasard ; – utilisation du double aveugle. → **Appréciation de l'efficacité thérapeutique de la molécule dans une population souvent très sélectionnée et parfois avec des critères de jugement de substitution.**
Phase 4	– Le plus souvent après la commercialisation. – Dans les premières années après l'AMM. – Cerner les conditions d'utilisation et la posologie la plus adaptée. – Effets indésirables rares. – Parfois AMM conditionnelle à la mise en place d'études de phase IV. → **Connaître le médicament en termes de sécurité, efficacité et tolérance dans les conditions usuelles de prescription.** → **Étudier la population rejointe (celle qui reçoit le médicament en situation réelle) par rapport à la population cible (celle qui a été évaluée lors des essais cliniques).**



1. Lors d'un essai de supériorité, l'absence de mise en évidence d'une supériorité ne permet pas de conclure à l'équivalence (l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence !)*.
AMM = autorisation de mise sur le marché.

comorbidités ou des facteurs de risques particuliers (diminution du nombre de patients considérés comme éligibles).

■ Ce type d'étude est très coûteux et très long, et pose quelques fois des problèmes d'éthique. Le niveau de preuve fourni dépend de la qualité de l'étude et du critère de jugement.

Tableau 169-2. Niveau de preuve

Niveau A (ou 1)	Résultats cohérents ou unanimes avec preuves scientifiques d'essais randomisés de forte puissance ou de méta-analyse d'essais randomisés.
Niveau B (ou 2)	Résultats cohérents avec présomption scientifique. Il existe des preuves correctes sur des essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2).
Niveau C (ou 3)	Résultats non cohérents ou essais critiquables méthodologiquement (étude cas-témoin).
Niveau D (ou 4)	Résultats d'études comportant des biais importants ou série rétrospective ou série de cas.
Accord d'experts	il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

A : preuve scientifique établie,
B : présomption de preuve,
C et D : faible niveau de preuve.

- Étude avec de petits effectifs : peu de chance de mettre en évidence une différence. Étude avec de grands effectifs : peut mettre en évidence une différence statistiquement réelle mais cliniquement sans intérêt.

2. Revue systématique

C'est une revue répondant à une méthodologie rigoureuse et codifiée qui consiste à analyser ensemble les résultats d'études randomisées. La méta-analyse consiste en l'utilisation d'une méthode statistique pour intégrer les données numériques de plusieurs études.

a) Avantage

Augmente la puissance de l'analyse en augmentant les effectifs (nombre de patients et nombre d'événements).

b) Inconvénients

- Hétérogénéité des études (méthodes, populations), biais de publication (études négatives non publiées par exemple).
- Difficulté pour inclure les études non publiées (inclusion des résumés), ou publiées dans des langues non maîtrisées.
- Possibilité de réanalyse : récupération des données sources des différents essais cliniques.

3. Étude de cohorte ITEM 72

Étude d'observation, le plus souvent prospective, dans laquelle un groupe de sujets exposés (à des facteurs de risque d'une maladie, tabagisme, amiante, etc. ou à un traitement particulier) est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe contrôle non exposé. Parfois rétrospective.

a) Avantage

Permet d'étudier de grandes populations et souvent en situation réelle de prescription.

b) Inconvénients

De nombreux biais (*recall biais* ou biais de mémorisation par exemple si l'étude est rétrospective), pas de randomisation, pas d'aveugle, difficulté de suivi sur le long terme, peu utilisable pour les maladies rares.

4. Étude cas-témoins ITEM 72

Sélection de sujets en fonction de l'issue (c'est-à-dire de la survenue d'un critère de jugement, par exemple un infarctus du myocarde, une hypertension artérielle pulmonaire, un mésothéliome…). Étude rétrospective. Comparaison des caractéristiques des malades (les cas) à celles de sujets indemnes de la maladie (les témoins).

a) Avantages

Adapté aux maladies rares, compatible avec des délais longs entre l'exposition et la survenue de l'événement, moins de sujets nécessaires que pour les études de cohorte.

b) Inconvénient

Difficulté dans le choix des contrôles.

5. Étude transversale (*cross-sectional study*) ITEM 72

Description des caractéristiques d'une maladie dans une population donnée pendant un laps de temps déterminé ⇒ comparaison des données fin d'étude/début d'étude.

a) Avantage

Études de prévalence, évaluation de tests diagnostiques.

b) Inconvénient

Détermine une association et pas une relation causale association entre une intervention donnée et l'issue clinique.

En conclusion, deux catégories d'étude :

- les **études descriptives** qui décrivent des variables individuelles (par exemple les caractéristiques d'une maladie particulière) ;
- les **études analytiques** qui analysent l'association entre deux ou plusieurs variables (exemple association traitement/issue clinique). Les études analytiques correspondent à 4 types d'études de base : les essais contrôlés randomisés, les études de cohortes, les études de cas-témoins et les études transversales *(fig. 169-1)*.

Ces différentes études permettent une hiérarchisation du niveau de preuve *(tableau 169-2)*.

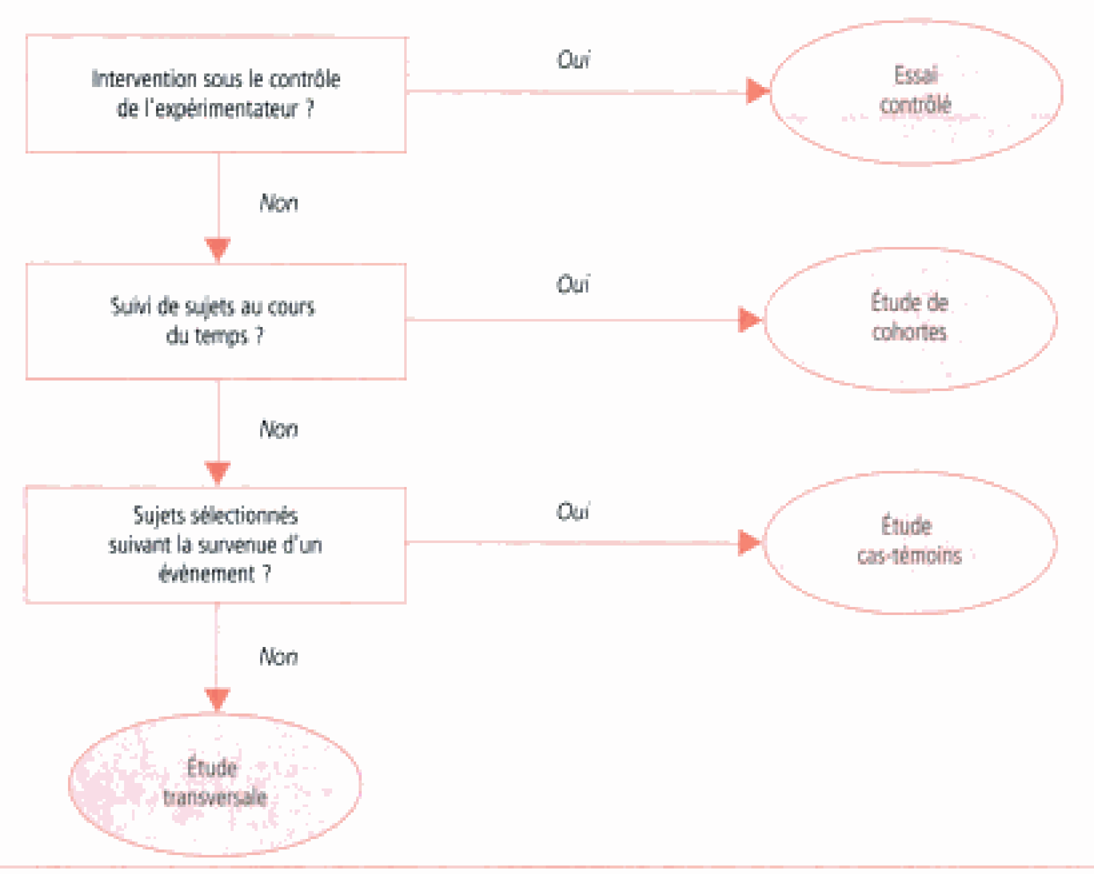


Fig. 169-1. Présentation schématique des différents types d'études cliniques.

C. Différents types de biais

Un biais est une erreur de raisonnement ou de procédure qui risque de fausser la réalité dans une recherche biomédicale. Il existe une grande variété de biais. Les principaux sont :

- **les biais de sélection**, introduisant selon le mode de sélection des patients une erreur systématique qui risque de fausser les résultats de l'essai ;
- **les biais d'information**, introduisant selon le mode d'information du sujet ou du patient ou du médecin investigateur une erreur systématique qui risque de fausser les résultats de l'essai ;
- **les biais d'interprétation**, introduisant une erreur dans le mode d'analyse des résultats de l'essai.

Un biais, par son caractère systématique, diffère de l'erreur aléatoire qui aboutit à une perte de précision des résultats sans entrainer une déviation systématique dans un sens donné.

III. TYPES DE REVUES MÉDICALES

- Les revues à privilégier sont les revues à comité de lecture, c'est-à-dire que les articles qui leur sont soumis sont évalués et critiqués par des pairs extérieurs à la revue, choisis en fonction de leur compétence dans le domaine.

■ Les revues sont classées selon leur facteur d'impact (*Impact factor*) calculé sur la base du nombre d'articles de cette revue cités dans toutes les autres revues sur une période de temps donnée.

■ *Attention :* une étude publiée dans une grande revue peut donner des résultats statistiquement significatifs mais cliniquement non valides.

0 ■ L'analyse critique d'un article doit rester la même quelle que soit la qualité de la revue.

IV. BASES DE LA LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MÉDICAL

A. Premières étapes de la sélection d'un article (*fig. 169-2*)

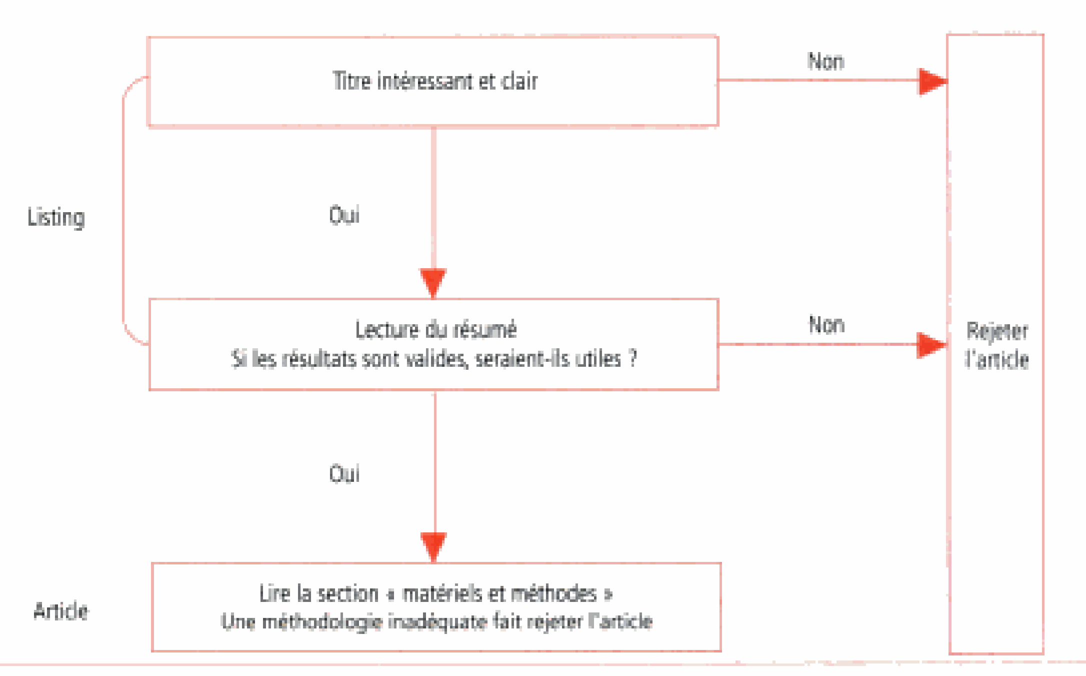


Fig. 169-2. Comment sélectionner des articles pour retrouver une information de qualité.

B. Analyse d'une méta-analyse ITEM 72

1. Objectifs clairement exposés ?

■ L'hypothèse à tester est expliquée.

■ Les paramètres de jugement sont détaillés.

2. Méthodologie

a) Description des procédures de sélection de la littérature

■ **Description des sources de données** : bases bibliographiques uniques ou multiples (Medline, Embase, Ovid, Pascal, etc.), analyse de la bibliographie des articles recueillis, etc.

■ **Description des critères d'inclusion et d'exclusion des articles** : langue, qualité de l'étude, période de recherche bibliographique précisée. Parfois une recherche d'études non publiées a été réalisée.

b) Méthode d'analyse

- **Modalités de l'analyse de la littérature précisées ?** Nombre de lecteurs, caractéristiques (juniors ou séniors), comment régler les désaccords dans l'extraction des données, etc.
- **Méthode statistique pour l'analyse des résultats ?** Description détaillée de l'analyse, prise en compte de l'hétérogénéité des études.

3. Résultats

a) Résultats de la recherche bibliographique ?

Nombre de résumés étudiés, nombre d'article évalués *in extenso* et nombre finalement retenu.

b) Commentaire des études ?

- Les études peuvent être classées selon leur « niveau de preuve ».
- Toutes n'ont pas la même qualité et donc la même validité.
- Des revues de la littérature sur des sujets similaires peuvent donner des résultats divergents.

4. Conclusions

- Conclusions argumentées et soutenues par les données analysées.
- Distinguer les conclusions basées sur des arguments scientifiques et celles qui s'appuient sur l'avis d'experts, ou sur un accord professionnel.

5. Applicabilité

L'étude permet-elle de répondre aux questions que l'on se pose ?

C. Analyse d'un article thérapeutique ITEM 2

1. Objectifs bien définis ?

- Une étude répond à une question => un seul critère de jugement principal.
- Limiter le nombre de critères secondaires.
- Validité du critère de jugement principal (critère simple et communément accepté).

2. Méthodologie

a) L'étude est-elle comparative ? prospective ? randomisée ?

Idéalement : étude prospective comparative (= contrôlée) randomisée. Le calcul du nombre de patients nécessaires dans chaque groupe a été fait *a priori*.

b) La population de l'étude correspond-elle à la population habituellement traitée ?

- Description précise des critères d'inclusion et de non inclusion.
- Description des populations incluses.
- Proportion de patients évalués/inclus : grand nombre d'exclusion => doute sur l'applicabilité des résultats de l'étude à la pratique courante.

Il est d'usage de considérer comme acceptable un risque de 5 %, c'est-à-dire qu'on prend le risque dans 5 % des cas de conclure à tort à l'existence d'une différence (on a 95 chances sur 100 d'être dans le vrai). Donc si on obtient P = 0,051 on conclura à l'absence de différence entre les deux groupe car on a 5,1 % de chance de conclure à tort. Intuitivement on comprend que la limite est ténue mais qu'il FAUT fixer une limite.

c) Risque beta *(2e espèce)*

- C'est le risque dans un essai comparatif de différence de conclure à tort à l'absence de différence significative entre les comparateurs alors que cette différence existe. En terme de probabilité, c'est la probabilité de ne pas rejeter, à tort, l'hypothèse nulle testée au profit d'une alternative préalablement choisie.
- Le complément de cette probabilité (1 - *beta*) représente la **puissance** de l'étude.
- Les risques de 1re et 2e espèces interviennent dans le calcul du nombre de sujets à inclure dans un essai clinique comparatif.

d) Les modalités de traitement sont-elles applicables en routine ?

- Les critères définis dans une étude expérimentale sont souvent restrictifs. (Par exemple, une étude sur les hémorragies digestives hautes nécessitant une endoscopie dans les deux heures suivant l'admission aux urgences n'est pas nécessairement transposable en pratique courante car ce n'est presque jamais le cas.)
- Il faut que le traitement soit précisément et clairement décrit.

5. Pour résumer :

- Objectifs de la lecture critique d'un essai thérapeutique : évaluer la fiabilité et la pertinence de son résultat avant sa mise en application éventuelle.
- Trois points à analyser :
  - **la validité interne** : le résultat est-il fiable, c'est-à-dire réel et non biaisé ?
  - **la cohérence externe** : le résultat est-il confirmé par d'autres ou concordant avec les connaissances sur le sujet ?
  - **la pertinence clinique** : ce résultat représente-t-il un bénéfice cliniquement intéressant ?

Fiche **Dernier tour**

Évaluation thérapeutique et niveau de preuve

- L'objectif de la médecine fondée sur les preuves (EBM) est de savoir analyser et critiquer une information thérapeutique de façon à baser sa décision thérapeutique sur la preuve la plus forte 0.
- La base de l'EBM est l'essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle qui seul permet la comparaison de deux stratégies diagnostiques, préventives ou thérapeutiques ITEM 2.
- **Double aveugle** : ni la personne qui administre le traitement ni celle qui le reçoit ne sont au courant de la nature de ce traitement. Objectif : s'affranchir de la subjectivité du malade et du médecin.
- **Placebo** : substance pharmacologiquement inactive dont les effets sont liés à la composante psychologique des symptômes ou à leur variation spontanée au cours du temps.
- Il existe plusieurs niveaux de preuve qui doivent être connus 0 :
  - **niveau A ou 1** : essais cliniques randomisés (1a) ou méta-analyse d'essais cliniques de bonne qualité (1b) ;
  - **niveau B ou 2** : preuves correctes sur des essais randomisés (B1) ou études de cohorte prospectives ou rétrospectives (B2) ;
  - **niveau C ou 3** : résultats non cohérents, essais critiquables méthodologiquement (étude cas-témoin) ;
  - **niveau D ou 4** : résultats d'études comportant des biais importants ou série rétrospective ou série de cas ;
  - **accord d'experts** : aucune preuve de ce qui est recommandé mais accord de professionnels compétents.
- La lecture d'articles médicaux nécessite une méthodologie rigoureuse qui est la même quelle que soit la qualité de la revue 0.

Les sections à analyser sont les suivantes :

- **objectif** : bien défini ;
- **méthodologie** : bien décrite, permettant de savoir à qui s'adresse l'intervention étudiée et d'envisager sa transposition dans la pratique quotidienne. Analyse statistique bien décrite et réalisée en intention de traiter (ITT). Pour la lecture d'une revue systématique de la littérature (ou méta-analyse) : description des processus de recherche et de sélection des articles inclus ;
- **analyse des résultats** : validité statistique, validité clinique et applicabilité dans la population générale. Pour une méta-analyse détail des résultats de la recherche bibliographique ;
- analyse en intention de traiter 0 ;
- vérifier l'intérêt clinique 0.

Fiche Dernier tour

Type d'étude	Avantages	Inconvénients
Essai clinique	Tirage au sort = populations comparables en tout point sauf en ce qui concerne l'intervention étudiée ⇒ toute différence observée est probablement due à l'intervention et non à des facteurs potentiels d'interférence.	Nécessité de population homogène où la pathologie étudiée est prédominante ⇒ élimine une grande quantité de patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers. Le niveau de preuve fourni dépend de la qualité de l'étude et du critère de jugement. Étude avec de petits effectifs : peu de chance de mettre en évidence une différence. Étude avec de grands effectifs : peut mettre en évidence une différence statistiquement réelle mais cliniquement sans intérêt.
Revue systématique	Augmente la puissance de l'analyse en augmentant les effectifs (nombre de patients et nombre d'événements) cliniques.	Hétérogénéité des études (méthodes, populations), biais de publication (études négatives non publiées par exemple). Difficulté pour inclure les études non publiées (inclusion des résumés), publiées dans des langues non maîtrisées. Possibilité de réanalyse : récupération des données sources des différents essais.
Étude de cohorte	Permet d'étudier de grandes populations et souvent en situation réelle de prescription.	De nombreux biais (*recall biais* ou biais de mémorisation par exemple si l'étude est rétrospective). Pas de randomisation, pas d'aveugle, difficulté de suivi sur le long terme, peu utilisable pour les maladies rares.
Étude cas-témoins	Adapté aux maladies rares, compatible avec des délais longs entre l'exposition et la survenue de l'événement, moins de sujets nécessaires que pour les études de cohorte.	Difficulté dans le choix des contrôles.
Études transversales	Études de prévalence, évaluation de tests diagnostiques.	Détermine une association et pas une relation causale. Association entre une intervention donnée et l'issue clinique.

ITEM 170

La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

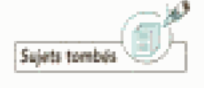
- Connaître ce qui permet de définir les populations particulières pour lesquelles une décision thérapeutique personnalisée s'impose.
- Définir l'observance, connaître les causes et les conséquences de la mauvaise observance médicamenteuse, pour mieux la prévenir lors de la prescription et de la surveillance thérapeutiques.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 310 Évaluation de la créatininémie.

Sujet tombé au concours de l'internat : 1997



- **1997**, zone Nord :

Un jeune homme de 36 ans, vivant seul depuis plusieurs années, est amené aux urgences dans un accoutrement bizarre et portant des lambeaux de vêtements brûlés. Il vient de produire une explosion au gaz, pour explique-t-il, rester dans la cinquième dimension qu'il explore depuis quelques mois. Il expose ces faits, sans émotion, sans exaltation, sur un ton monocorde. Il dit n'avoir aucune volonté suicidaire. Il se dit sous l'emprise d'une force occulte qui agirait par manipulation d'ondes. Il fait plusieurs fois référence aux microprocesseurs qui le téléguident. Il pense avoir commis l'erreur de ne pas s'être mis nu avant l'explosion et projette de retenter son expérience afin « d'empêcher Brigitte Bardot de décimer les corbeaux ». Sa mère rapporte qu'il s'est éloigné d'elle depuis 10 ans, qu'il l'avait frappée plusieurs fois. Il l'appelait régulièrement mais refusait ses visites tout en se plaignant de son absence.
Analysez les éléments sémiologiques de l'observation (résumé syndromique).
1) Quel diagnostic évoquez-vous ? Discutez-le.
2) Quelles mesures doit-on prendre ?
3) Quel traitement médicamenteux proposez-vous ?
4) Vous avez la notion d'une mauvaise observance chimiothérapique à l'origine de 3 rechutes antérieures sévères. Quelle est la déduction thérapeutique ?

CONSENSUS 

- Prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. ANAES, avril 2000, http://www.unaformec.org/publications/kitunaf_01/recos/htar2000txtelong.pdf.

médicaments connus pour leur hépatotoxicité ou fortement métabolisés par le foie) ;

– évaluation de la fonction respiratoire, notamment chez les personnes asthmatiques ou souffrant d'une BPCO et dont le traitement peut aggraver l'insuffisance respiratoire (bêtabloquants contre-indiqués, sédatifs sous surveillance) ;

– recherche d'une dénutrition (pouvant majorer la toxicité potentielle de certains médicaments par réduction de l'albumine plasmatique, augmentation consécutive de la fraction libre du médicament ou encore réduction de son métabolisme hépatique) ou d'une déshydratation (aggravation possible par certains médicaments, comme les diurétiques) ;

– recherche d'une hypotension orthostatique, principalement chez les personnes âgées présentant un risque majoré de chute lors de la prise de certains médicaments (psychotropes, antihypertenseurs) ;

– prise en compte d'autres troubles, pouvant potentialiser les effets secondaires de certains traitements (*ex. :* chutes à répétitions chez personnes sous anticoagulants).

■ **Médicaments en cours** (pour éviter ou prévoir le double emploi, les effets additifs, les interactions médicamenteuses, sans oublier l'automédication).

■ **Contexte socio-économique** du patient et **ses aptitudes** (ainsi que celles de son entourage) **à comprendre et à accepter** le diagnostic, les objectifs et les consignes de prise du traitement.

B. Caractéristiques du médicament

■ Les fiches de transparence éditées par l'Afssaps, le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (*Vidal*), certains ouvrages (*ex. : Guide de Thérapeutique*, Masson), ou revues médicales et sites internet apportent un grand nombre d'informations sur le médicament. 0

■ Elles sont autant d'outils pour le prescripteur pour vérifier :

– que l'indication est appropriée ;

– l'absence de contre-indications ;

– les précautions d'emploi ;

– la posologie et les adaptations nécessaires ;

– l'existence d'interactions médicamenteuses ;

– les présentations et modes d'administration. Il convient d'adapter la forme galénique au patient, notamment éviter les présentations galéniques multiples chez le sujet âgé.

■ Il faut garder à l'esprit que ces informations sont issues d'essais cliniques réalisés sur des populations très ciblées et n'intégrant que rarement des sous-populations particulières, telles que les personnes âgées ou polypathologiques.

Fiche **Dernier tour**

La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse

- La décision thérapeutique personnalisée repose sur la confrontation d'informations sur les thérapeutiques disponibles d'une part (les fiches de transparence éditées par l'Afssaps, le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (*Vidal*), certains ouvrages [*ex.* : *Guide de thérapeutique*, Masson], revues médicales ou sites internet spécialisés), sur le patient et ses caractéristiques physiopathologiques et socio-économiques d'autre part 0.
- Ces données aident à établir pour chaque patient une nouvelle balance bénéfice/risque associée à la prise d'un médicament et à hiérarchiser les priorités thérapeutiques 0.
- L'observance se définit comme « le niveau de concordance entre les recommandations du médecin et le comportement du patient ».
- La mauvaise observance est une cause majeure d'échec thérapeutique et peut être à l'origine de problèmes majeurs de santé publique 0.
- Elle peut être la conséquence du comportement du médecin, de la mauvaise tolérance du médicament mais peut être aussi associée à la personnalité ou au mode de vie du patient.
- L'amélioration de l'observance passe par la recherche d'une adaptation optimale de la prise du médicament à un patient donné, son mode de vie et ses activités 0.
- Celle-ci peut passer par un encadrement et une surveillance médicale appropriés, par le recours à une hospitalisation, à un rythme d'administration particulier ou à l'utilisation de formes d'administration particulières 0.

ITEM 171

Rechercher un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Identifier les sujets à risques et en déduire les principes d'adaptations thérapeutiques nécessaires.
- Identifier les principales associations médicamenteuses responsables d'accidents et leurs modalités de prévention.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 16 Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte.
- ITEM 24 Allaitement et complications.
- ITEM 59 La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.
- ITEM 170 La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.
- ITEM 172 Automédication.
- ITEM 181 Iatrogénie, diagnostic et prévention.
- ITEM 233 Diabète de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 252 Insuffisance rénale chronique.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1999, 2002, 2004



- **2004**, dossier n° 4 :

Madame A., 30 ans, rentre de vacances après un séjour à San Francisco. Quelques heures après son retour, elle se plaint d'une douleur basithoracique gauche et d'une dyspnée de début brutal. En raison de ce voyage, son médecin traitant évoque la possibilité d'une embolie pulmonaire et l'adresse aux urgences de l'hôpital. L'interrogatoire de cette patiente vous apprend qu'elle bénéficie depuis 5 ans d'une contraception par *Stédiril*. À l'âge de 18 ans, elle a présenté une thrombose veineuse surale, alors qu'elle portait une attelle pour entorse grave de la cheville, malgré une prophylaxie par *Lovenox*, 4000 u une fois/jour. Depuis la puberté, elle doit prendre un traitement anti-comitial par *Alepsal* (phénobarbital) en raison d'une comitialité temporale idiopathique. Elle est bien équilibrée avec ce traitement (plus de crises depuis de nombreuses années). En dehors de la dyspnée, l'examen clinique est normal. La pression artérielle est à 80-120 mm Hg, le pouls à 85/min.

3) Au huitième jour du traitement l'INR est à 1,5 malgré 30 mg de fluindione (1 cp et demi de *Préviscan*). Cette relative résistance au médicament était-elle prévisible ?

6) Votre enquête n'a rien donné. Votre patiente envisage un voyage au Vietnam pour ses prochaines vacances, alors que le traitement par fluindione (*Préviscan*) est arrêté depuis 3 mois. Quels conseils lui donnez-vous concernant sa contraception ?

- **2002**, zone Nord :

Madame Z., âgée de 77 ans, entre à l'hôpital pour perte de connaissance brève à son domicile accompagnée d'une chute avec fracture de la cheville. Elle est traitée pour hypertension artérielle par une association d'hydrochlorothiazide et d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II. Elle reçoit par ailleurs, du *Sotalex* 80 mg × 2 / j pour une extrasystolie auriculaire associée à de courtes salves de fibrillation auriculaire. Elle est modérément dyspnéique à l'effort et signale des malaises brefs assez fréquents lors du passage brutal en orthostatisme. Examen à l'entrée : 68 kg pour 1,55 m, pression artérielle couchée 150/90 mmHg, auscultation cardio-pulmonaire normale avec en particulier un rythme cardiaque régulier à 65 BPM. Biologie à jeun à l'entrée : CPK totales = 296 UI (N < 130 UI/L), CPK MB = 14 UI/L, hémoglobine = 8 mmol/L (12 g/dL), uricémie = 420 µmol/L, créatininémie = 130 µmol/L, glycémie = 1,4 g/L, cholestérolémie = 7 mmol/L, natrémie = 138 mmol/L, kaliéme = 3,2 mmol/L.
1) Quelles sont les anomalies biologiques de l'énoncé imputables au traitement ?
2) Quelles sont les 2 causes les plus vraisemblables de cette perte de connaissance brève ?
3) Le scope, 10 minutes après l'entrée, inscrit l'aspect suivant contemporain d'un discret malaise.
Quel diagnostic évoquez-vous ?
4) Quelles causes, citées par l'énoncé, peuvent favoriser ce type de tachycardie ?

- **2002**, zone Sud :

Une femme de 85 ans tombe brusquement, alors qu'elle faisait ses courses au marché. Il est 10h30, la voisine qui l'accompagne dans le camion des pompiers est formelle, elle a vu toute la scène, son amie s'est brutalement effondrée, sans mouvements anormaux et elle a repris ses esprits au bout de 5 minutes.
Aux urgences, la malade est confuse avec ralentissement idéatoire mais sans désorientation temporospatiale ni déficit neurologique ou moteur. Elle se plaint de son poignet droit qui est déformé avec point douloureux exquis à la palpation. La fréquence cardiaque est de 48 par minute, la pression artérielle de 100/75 mmHg en position couchée.
3) La patiente est hospitalisée après mise en place d'un plâtre pour une fracture de Pouteau-Colles du poignet droit. Dans l'après-midi, on arrive à contacter le médecin qui nous apprend qu'elle est traitée au long cours par :
digoxine : 1 cp/j, *Cordarone* : 1 cp/j, *Aldactazine* : 1/2 cp/j, *Catapressan* : 1 cp matin et soir.
Elle prend ce traitement depuis longtemps pour une cardiopathie d'origine mixte hypertensive et ischémique et l'a toujours bien toléré. Quel est le rôle possible de ces traitements dans la survenue du malaise ?
4) Faut-il arrêter certains médicaments ? (Justifiez votre réponse).
5) Le lendemain, la patiente va beaucoup mieux, elle a repris ses esprits. Sa PA est à 130/85 mmHg, sa fréquence cardiaque à 60/min, elle n'a toujours pas de déficit moteur et réclame à cor et à cri les gouttes de *Timolol* 0,5 % que son ophtalmologiste lui a prescrit la semaine dernière pour un glaucome et qu'il lui a dit de ne surtout pas arrêter. Commentez cette nouvelle donnée en regard du malaise.

- **1999**, zone Sud :

Cette jeune femme de 28 ans, enceinte de 7 mois, a pour seul antécédent des cystites récidivantes (environ 4 épisodes par an depuis l'âge de 23 ans). Elle vous appelle à son domicile parce qu'elle souffre depuis deux jours de douleurs lombaires gauches, d'une fièvre à 38° C et de brûlures mictionnelles. Elle a frissonné à deux reprises au cours des dernières 24 heures. Un ECBU a été réalisé par un de vos confrères dont voici les résultats : leucocytes : 50 000/mL, Hématies : 10 000/mL, examen direct : nombreux bacilles à Gram négatif, culture : *Escherichia coli* 105/mL, antibiogramme : amoxicilline R ; amoxicilline-acide clavulanique I ; céfalotine I ; céfotaxime S ; ceftriaxone S ; gentamicine S ; amikacine S ; cotrimoxazole S ; acide nalidixique R ; ciprofloxacine S ; tétracyclines S. Vous évoquez à juste titre le diagnostic de pyélonéphrite aiguë.
3) Parmi les antibiotiques actifs *in vitro* sur le germe en cause, énumérez celui (ceux) qui est (sont) contre-indiqué(s) de façon absolue ou relative par la grossesse, en précisant pour chacun d'entre eux le(s) risque(s) encouru(s).

CONSENSUS 

- Recommandations de l'Affsaps : Médicaments et grossesse. http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm

– **Les effets indésirables inattendus**. Plus rares, souvent plus sévères et non liés à un effet pharmacodynamique connu du médicament. Par exemple : l'allergie à la pénicilline est une chose de connue mais, ne dépendant pas des propriétés pharmacodynamiques, sa survenue chez un individu donné est imprévisible, au moins pour la première manifestation, et la survenue d'une réaction croisée penicilline/céphalosoprine est également imprévisible à l'échelle individuelle et c'est ce qui nous intéresse dans une démarche de prescription personnalisée.

O ▪ **Réaction allergique** : effet lié à une anomalie enzymatique génétique ou acquise (certaines interactions médicamenteuses). Parfois c'est une toxicité cumulative apparaissant à long terme (*ex* : lipodystrophies des molécules anti-rétrovirales dans le VIH/sida). Parfois actions oncogènes et mutagènes très retardées, *ex.* : cancer vaginal chez les filles exposées *in utero* au diéthylstilbestrol, interdit actuellement.

B. Nature des effets et médicaments impliqués

▪ **Les effets indésirables les plus fréquents** concernent la peau, l'appareil digestif, les fonctions neuro-psychiques, les fonctions cardiovasculaires.

▪ **Les médicaments le plus souvent en cause** sont les médicaments cardiovasculaires (dont les anticoagulants), les psychotropes, les anti-inflammatoires, les antalgiques, certains anti-infectieux (antibiotiques et antiviraux) ou antiparasitaires (antipaludéens), les antidiabétiques, et d'une manière synthétique tous ceux qui ont une marge thérapeutique étroite.



C. Prise en compte des déterminants du risque*

▪ Très complexe puisque, outre la posologie et la durée d'administration, elle dépend de nombreux paramètres et est évolutive dans le temps.

▪ Quatre catégories de facteurs de risque, étroitement intriquées, ont pu être identifiées, avec des recouvrements partiels. On distingue les facteurs liés :

– **au médicament** : cinétique, métabolisme, effets latéraux ;

– **à l'individu** : âge, sexe, génétique etc. ;

– **à l'état pathologique**, qui résulte de l'histoire de la maladie avec ses traitements, et des pathologies associées, avec leurs traitements, susceptibles d'influencer les propriétés pharmacocinétiques et métaboliques du médicament (interactions). C'est le cas par exemple de l'insuffisance respiratoire qui contre-indique l'utilisation d'antalgiques opiacés ou de benzodiazépines du fait du risque de décompensation pulmonaire, de l'insuffisance hépatocellulaire qui contre-indique également l'utilisation de benzodiazépines du fait du risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique, de l'asthme qui contre-indique l'utilisation de bêtabloquants ;

– **à des déterminants extérieurs** : environnement (polluants, températures extrêmes type canicule), habitudes de vie (tabac, alcool).

D. Lutte contre la iatrogénie évitable : Priorité de santé publique

■ 1/3 des pathologies induites par les médicaments résultent d'inadaptations thérapeutiques.

■ Souvent des associations identifiées comme formellement contre-indiquées. Par exemple l'association de neuroleptiques antiémétiques et d'agonistes dopaminergiques qui décompense une maladie de Parkinson.

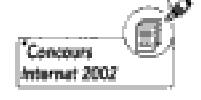
■ Prescrire les médicaments dans les conditions normales d'emploi afin de diminuer la fréquence des effets indésirables.

■ Respecter les indications, les posologies et les précautions d'emploi en fonction du terrain et des facteurs de risque de chaque patient.

■ Le cumul des facteurs de risque augmente la toxicité et donc la fréquence des effets indésirables.

■ Le nombre de médicaments prescrits au même patient (par un ou plusieurs prescripteurs ignorant que différents traitements sont en cours) est une source importante d'accidents. Il faut donc limiter au maximum les prescriptions multiples, bien que cela soit le plus souvent nécessaire (par exemple chez patient ayant un diabète compliqué d'hypertension et d'angine de poitrine).

■ Toute prescription au-delà de trois principes actifs recèle un potentiel d'ordonnance « à risque », surtout en cas de fonctions rénales et hépatiques altérées, ce qui explique la plus grande fréquence et gravité des effets indésirables chez les sujets âgés*.



■ Il faut envisager certaines interactions en connaissant les voies de métabolisme et leurs interférences éventuelles.

II. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

A. Définitions

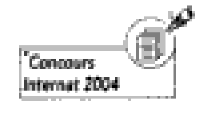
■ Une interaction médicamenteuse correspond à la modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre.

■ Les interactions médicamenteuses sont classées en fonction de leur mécanisme et on distingue :

– **interactions pharmacocinétiques** : modifiant la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique de médicament actif ;

– **interactions pharmacodynamiques** : modifiant la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique ou biologique du médicament.

B. Interactions pharmacocinétiques*



■ C'est une modification de la réponse pharmacologique entraînée par une modification des concentrations plasmatiques de l'un des deux médicaments.

■ Les interactions pharmacocinétiques peuvent survenir à toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination rénale.

1. Absorption et résorption d'un médicament

■ Un médicament peut modifier la vitesse (ralentir ou accélérer) et l'importance (augmenter ou diminuer) de la résorption d'un autre.

■ Exemples :

– Les antiacides accélèrent le transit intestinal et peuvent aussi absorber dans le tractus gastro-intestinal certains médicaments comme les quinolones, les tétracyclines, l'itraconazole ou le kétoconazole.

– Les sels de fer peuvent se lier à la lévothyroxine et réduire ainsi sa résorption. De même, les résines fixant les acides biliaires, le charbon actif ou les « pansements digestifs » diminuent la résorption par adsorption des autres médicaments.

– Retard de vidange gastrique, par exemple avec les morphiniques, qui peut augmenter la dégradation d'un autre médicament ; accélération du transit avec les laxatifs, qui peut diminuer le temps d'absorption (et inversement avec les ralentisseurs du transit).

2. Distribution d'un médicament

■ Augmentation simultanée de la forme libre par compétition entre deux médicaments ayant une forte affinité de fixation pour les mêmes sites de fixation d'une protéine plasmatique.

■ Cet effet est en théorie particulièrement redouté pour les médicaments ayant une forte fixation et une faible affinité protéique.

■ Cet effet peut avoir des conséquences importantes même si en général un nouvel équilibre se met en place.

■ Par exemple, l'association d'AINS et de sulfamides hypoglycémiants peut être responsable d'une hypoglycémie brutale.

3. Métabolisme d'un médicament

■ Le foie est l'organe principal du métabolisme des médicaments. Les hépatocytes contiennent les enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 (CYP) comprenant de nombreuses isoenzymes. La plupart des interactions cliniquement significatives sont liées à l'induction ou l'inhibition d'une ou plusieurs de ces isoenzymes.

■ Les CYP se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A-2C-2D et 3A). Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont : CYP 1A2, CYP 2C9 et 2C19, CYP 2D6, et enfin le

■ La participation des différentes isoformes le plus souvent mises en jeu dans le métabolisme des médicaments chez l'homme est résumée dans le tableau 171-1.

O ■ Lors de la prescription réfléchie d'un médicament connu pour être interactif, il est dans certains cas recommandé de modifier la posologie des traitements associés : diminution des doses lorsque le médicament nouvellement introduit est inhibiteur du CYP qui métabolise l'autre (ou les autres) molécule(s), ou au contraire augmentation progressive des doses pour un inducteur, en parallèle de l'activation enzymatique.

■ Dans tous les cas, il faut être vigilant à l'arrêt des traitements : après un inducteur, les médicaments coprescrits dont la dose a été augmentée pour pallier l'accélération de leur élimination doivent être progressivement (une à deux semaines) ramenés à leur posologie antérieure.

■ Un exemple classique d'induction enzymatique est celui observé avec la rifampicine, antibiotique utilisé, entre autres, dans les infections à mycobactéries comme la tuberculose et la lèpre. Les interactions induites par cet effet inducteur de la rifampicine expliquent en partie l'hépatotoxicité observée avec l'isoniazide, un autre antituberculeux prescrit en association, la diminution de l'efficacité des antiprotéases utilisées pour traiter l'infection à VIH ou des contraceptifs oraux.

4. Élimination rénale d'un médicament

■ La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation.

■ Le patient insuffisant rénal et le sujet âgé sont donc des sujets à risque, car la fonction rénale est une des fonctions les plus perturbées chez les sujets âgés.

■ Selon le pH urinaire et leur structure chimique, des molécules filtrées peuvent également être réabsorbées. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en bloquant la réabsorption.

■ L'élimination des médicaments peut être modifiée par la prise d'un autre et entraîner une augmentation ou une diminution de leurs concentrations plasmatiques et donc de leurs effets.

■ L'excrétion rénale de la digoxine peut être diminuée par la quinidine ou la spironolactone par exemple.

■ Les AINS diminuent la synthèse de prostaglandine et diminuent donc le débit de filtration glomérulaire.

■ Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale du lithium, inversement la théophylline peut l'augmenter. Les corticostéroïdes augmentent l'excrétion rénale des salicylés.

Tableau 171-1. Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules non exhaustive).

	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A3/4
Substrat	Caféine Olanzapine Théophylline Imipramine Clozapine Olanzapine Halopéridol Estradiol Ondansétron Zolmitriptan	Diclofénac Phénytoïne Ibuprofène Piroxicam Glipizide Losartan Irbésartan Célécoxib Fluvastatine Tamoxifène	Captopril Fluoxétine Imipramine Mirtazapine Rispéridone Imipramine Désipramine Fluoxétine Paroxétine Halopéridol Perphénazine Flécainide Propafénone Codéine Fenformine	Lovastatine Midazolam Mirtazapine Reboxetine Ziprasidone Nifédipine Diltiazem Nicardipine Ciclosporine Alfentanil Diazepam Clonazepam Carbamazepine Docétaxel Ciclophosphamide Saquinavir Ritonavir Amprénavir Tamoxifène Quinidine
Inhibiteur	Cimétidine Ciprofloxacine Fluvoxamine	Ritonavir Sulfaphenazole Amiodarone Fluconazole Fluoxétine Isoniazide Paroxétine	Quinidine Fluoxétine Cimétidine Paroxétine Amiodarone Halopéridol Indinavir Ritonavir Sertraline	Ritonavir Amiodarone Cimétidine Clarithromycine Érythromicine Itraconazole Kétoconazole
Inducteur	Carbamazépine Cigarettes Oméprazole Rifampicine	Rifampicine		Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Éfavirenz

■ Le diltiazem diminue la clairance rénale de la digoxine et ainsi augmente sa concentration de 20 à 30 %.

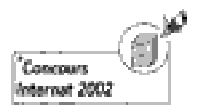
C. Interaction pharmacodynamique

■ Une interaction pharmacodynamique est définie par une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament lors de la coprescription d'un autre médicament, ou de la combinaison d'effets pouvant additionner une toxicité, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Cette interaction résulte d'une action simultanée des deux sur une même fonction physiologique (propriétés bradycardisantes d'un antiarythmique et d'un collyre bêtabloquant ou cumul des propriétés anticholinergiques d'un antidépresseur et d'un antiparkinsonien), sur des fonctions physiologiques ayant des point d'interaction (par exemple l'association d'un AINS pou-

vant engendrer des lésions hémorragiques, et d'un anticoagulant qui pérennise le saignement) ou sur des mêmes récepteurs.

■ Parfois la résultante est une diminution de l'efficacité, par exemple lors de l'association d'un AINS et de différents traitements antihypertenseurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ou l'hydralazine.

■ Dans la situation de l'association d'un AINS et d'un IEC il y a de plus un risque d'insuffisance rénale en cas de fragilité du terrain. En effet les AINS inhibent la cyclo-oxygénase, ce qui réduit la production de prostaglandines. Or, les prostaglandines sont nécessaires pour assurer un débit sanguin suffisant dans les artérioles rénales, faute de quoi la filtration glomérulaire chute. De même les IEC inhibent la vasoconstriction, abaissant la pression sanguine dans le glomérule rénal. On comprend donc aisément comment ces deux molécules associent leurs effets délétères sur la filtration glomérulaire.



III. PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS CHEZ LE SUJET ÂGÉ*

A. Introduction

■ La prescription de médicaments au sujet âgé est difficile du fait :
- des comorbidités ;
- des données limitées pour l'efficacité issue de population âgée ;
- de l'augmentation du risque d'événements indésirables (EI) ;
- des traitements multiples ;
- des différences de pharmacocinétiques chez les sujets âgés.

■ Augmentation de la prévalence des maladies chroniques et donc de l'utilisation de médicaments (85 % des sujets de plus de 75 ans prennent un médicament par jour, et 60 % plus de trois médicaments chaque jour).

B. Prescription importante chez le sujet âgé

■ Médecins généralistes de plus en plus confrontés à la prescription chez le sujet âgé (les médecins généralistes voient plus de 90 % des sujets de plus de 70 ans au moins une fois par an. L'instauration du médecin référent va faire augmenter le contact avec le médecin généraliste).

■ Nombreuses consultations suivies de prescription, qu'il s'agisse d'un renouvellement d'ordonnance ou d'une nouvelle prescription.

■ Pharmacothérapie gériatrique confrontée à de nombreuses difficultés : modification des paramètres physiologiques, nombreuses comorbidités, absence de données fiables issues des essais cliniques où les populations sont souvent très sélectionnées et les sujets de plus de 75 ans exclus.

C. Polypharmacie, polymédecine et multimédecine

■ **Polypharmacie** : utilisation d'au moins cinq médicaments en même temps. Il faut distinguer les prescriptions adéquates et inadéquates.

■ Risque d'interactions pharmacologiques.

■ Possibilité d'utilisation de logiciels d'interactions médicamenteuses mais lorsque de nombreux médicaments sont prescrits le risque d'interactions médicamenteuses est impossible à calculer.

■ Ce risque d'interactions est estimé à 25 % chez les sujets âgés de 60 à 79 ans et à 36 % chez ceux de 80 ans et plus.

■ Les médicaments les plus impliqués sont : AINS, diurétiques et anticoagulants.

D. Dosage

■ Une prescription individualisée est nécessaire car la physiologie et la pharmacocinétique varient considérablement chez les sujets âgés.

■ En règle générale, les sujets âgés nécessitent seulement 50 à 75 % de la dose optimale chez les sujets plus jeunes.

■ La règle est : « débuter bas et augmenter lentement ».

■ Éviter la toxicité ou le surdosage thérapeutique. Penser au suivi du dosage plasmatique (digoxine, lithium, antiépileptiques, antidépresseurs tricycliques)*.

*Concours Internat 2002

■ Ne pas sous-estimer les changements de biodisponibilité et de pharmacocinétiques (fonctions rénale et hépatique réduites).

■ Risque de sous-estimation d'un poids corporel faible et d'une réduction importante de la masse musculaire (une posologie initialement adaptée peut au cours du temps ne plus l'être).

■ Connaître les premiers symptômes d'un surdosage : asthénie, difficultés dans les activités quotidiennes.

■ Symptômes les plus fréquents causés par les médicaments* :



– fatigue inexpliquée,

– confusion ;

– dépression ;

– étourdissements ;

– constipation ;

– incontinence ;

– tremblement ;

– réactions orthostatiques.

E. Médecine préventive chez le sujet âgé

■ La médecine préventive, en règle générale, a tendance à se développer.

■ Les sujets âgés ne doivent pas être écartés de la médecine préventive, mais l'espérance de vie et le bien-être doivent être considérés.

■ Au cours d'une grossesse connue (ou prévue), des thérapeutiques sont parfois nécessaires pour la mère.

■ Le prescripteur doit donc évaluer le rapport bénéfice attendu/risques encourus.

B. Particularités pharmacocinétiques au cours de la grossesse

■ La femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur le plan physiologique et métabolique.

■ Le placenta n'est pas une barrière. En dehors de grosses molécules (héparine et insuline), tout médicament administré à la mère traverse le placenta et peut avoir des répercussions immédiates ou à long terme sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né *(tableau 171-2)*.

Tableau 171-2. Conditions régissant la perméabilité placentaire aux médicaments.

Conditions	Facteurs accroissant la perméabilité placentaire
Propriétés physico-chimiques du médicament	– Faible poids moléculaire. – Forte liposolubilité. – Faible fixation aux protéines plasmatiques. – Ionisation réduite.
Pharmacocinétique maternelle	Concentration sanguine maternelle plus élevée que concentration fœtale.
Stade de la grossesse	Âge de la grossesse plus avancé (substances facilement diffusibles ++).
État du fœtus	Modifications hémodynamiques et biochimiques (fraction libre des médicaments plus élevée mais épuration accrue).
État de la mère	– Jeune âge, bon état nutritionnel. – Aucune pathologie associée (HTA, éclampsie, diabète).
Placenta	– Effractions placentaires nombreuses (transfert passif). – Forte activité métabolique et enzymatique (transport actif). – Insertion placentaire normale. – Pas de sénescence prématurée (HTA, éclampsie, diabète).

■ L'analyse du risque médicamenteux nécessite une bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit ainsi que des modifications physiologiques en rapport avec la grossesse *(tableau 171-3)*.

Tableau 171-3. Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.

Pharmacocinétique des médicaments	Modifications gravidiques de l'organisme	Impact sur la pharmacocinétique des médicaments	Conséquences thérapeutiques
Absorption	Estomac : ↑ pH Intestin : ↓ motricité	↓ Absorption ↑ Absorption (substances hydrophiles++)	Absorption médicamenteuse variable (nature du produit, âge de la grossesse)
Distribution	↑ Volume de distribution ↓ Albuminémie maternelle	↓ Efficacité (substances hydrophiles++) ↑ Efficacité (↑ fraction libre active)	Imprévisibles
Métabolisme et élimination	Foie : inhibition enzymatique (œstrogènes progestérone)	↓ Réactions de biotransformation	↑ Efficacité
	Rein : ↑ filtration glomérulaire ; excrétion et réabsorption tubulaires variables ; pathologies intercurrentes (infection)	Élimination rénale variant selon : – substance – âge de la grossesse – pathologie associée	Efficacité variable (surtout pour médicaments hydrosolubles)
Post-partum	Retour progressif aux valeurs « non gravidiques » en moins de 2 mois		

C. Conduite à tenir en fonction des différentes situations rencontrées

1. Avant le traitement ou avant la grossesse : démarche préventive

- **Une femme est enceinte.** Si un traitement est nécessaire, comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant en fonction de son terme de grossesse ?
  - – Poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et de la grossesse.
  - – Choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse. Ne pas sous-traiter les femmes enceintes.
  - – Programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.
  - – Assurer une bonne coordination des équipes prenant en charge la mère et l'enfant.
- **Une femme est traitée au long cours** (diabète, épilepsie, hypertension) et désire une grossesse. Comment envisager la thérapeutique maternelle de façon efficace et la moins nocive pour l'enfant ?
  - – Si une modification du traitement est nécessaire, la programmer si possible avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.
  - – Envisager si nécessaire des mesures préventives : acide folique.

2. Après le début du traitement : démarche prospective

Une femme enceinte (et ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments.

Quels sont les risques pour l'enfant ?

■ Ne pas affoler : peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse.

■ Tenir compte du contexte spécifique :
- médical (y compris l'hygiène de vie : tabac alcool) ;
- gynéco-obstétrical ;
- antécédents (personnels, familiaux).

■ Connaître précisément le traitement et son motif.

■ Analyser les documents disponibles : littérature sur le sujet, interroger un centre d'information (Centre régional de pharmacovigilance [CRPV], Centre de renseignements sur les agents tératogènes).

■ Si le traitement est chronique, envisager la grossesse dans toute sa durée.

3. Après la naissance : démarche rétrospective

■ Une femme donne naissance (ou le diagnostic anténatal visualise) à un enfant malformé et/où il y a une pathologie néonatale non informative. L'histoire obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse.

■ Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?
- Obtenir un compte-rendu spécialisé de la malformation ou de la pathologie néonatale (déroulement de la grossesse accouchement).
- Rechercher les causes non médicamenteuses génétiques.
- Envisager une consultation spécialisée si besoin (conseil génétique).
- Communiquer ce cas à un système d'enregistrement.

D. Conduite à tenir en fonction des principaux médicaments tératogènes



Recommandations de l'Afssaps : Livret médicaments et grossesse.

Les recommandations concernant un médicament donné peuvent varier en fonction du terme de la grossesse (médicaments interdits en début de grossesse et autorisés en fin de grossesse, et inversement) D.

La conduite à tenir pour l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte correspond aux cinq situations suivantes :

- Utilisation **formellement proscrite** (contre-indiquée) pendant la grossesse en raison d'un risque malformatif ou fœtotoxique prouvé dans l'espèce humaine. Une contraception efficace est obligatoire pour prescrire ce médicament.
- Utilisation **déconseillée** pendant la grossesse en raison d'une suspicion des faits malformatifs ou fœtotoxiques, mais elle n'est pas formellement interdite si le bénéfice thérapeutique la justifie.
- Utilisation **à éviter** par prudence pendant la grossesse car les données disponibles sont rassurantes mais parcellaires.
- Utilisation **envisageable** pendant la grossesse car les données disponibles sont globalement rassurantes et doivent être enrichies.
- Utilisation du médicament **possible** pendant la grossesse car les données disponibles sont rassurantes.

1. Médicaments courants qui présentent un risque tératogène important avec possibilité de diagnostic anténatal limité

- C'est le cas par exemple du *Roaccutane* (isotrétinoïne) ou du *Soriatane* (acitrétine), pour lesquels le risque malformatif (système nerveux central oreille externe et cœur pour le *Roaccutane*, squelette pour le *Soriatane*) est bien documenté.
- Si la femme est susceptible d'être enceinte et que l'indication est formelle, une contraception doit être prescrite. En cas d'exposition en début de grossesse, discussion d'une interruption de grossesse. L'intervalle entre la fin du traitement et la possibilité de débuter une grossesse varie en fonction du médicament et peut être de plusieurs mois du fait de l'accumulation tissulaire.

2. Médicaments à risque tératogène pour lesquels un diagnostic anténatal est possible

- Différents médicaments sont concernés parmi lesquels on retiendra le neurolithium, certains antiépileptiques (*Dépakine* ou valproate, *Tégrétol* ou carbamazépine), les anticoagulants oraux.
- La conduite à tenir dépendra premièrement de la possibilité de faire un diagnostic anténatal (diagnostics échographiques de malformations cardiaques, d'anomalies de fermeture du tube neural, du massif facial) et deuxièmement de l'existence de mesures préventives (par exemple acide folique pour limiter les anomalies de fermeture du tube neural avec la *Dépakine*, dont l'efficacité n'est pas démontrée).

ITEM 172

Automédication

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Planifier avec un malade les modalités d'une automédication contrôlée.
- Expliquer à un malade les risques inhérents à une automédication anarchique.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 1 Relation médecin-malade.

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations.

ITEM 170 Décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.

ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

Sujet tombé au concours de l'Internat : 1995



- **1995**, zone Nord :

Un homme de 60 ans est porteur d'un cancer du rectum traité par chirurgie et radiothérapie. Après deux ans de latence clinique, le malade vient en consultation pour des douleurs pelviennes qu'il calme lui-même depuis un mois par de la noramidopyrine sous forme de comprimés et de suppositoires de *Baralgine*, pris dans sa pharmacie familiale. Ce malade autoévalue sa douleur [...].
1) Quel jugement portez-vous sur l'automédication de ce malade ?
2) Quels sont les deux types d'accidents thérapeutiques auxquels expose cette automédication ?
3) Devant quelle symptomatologie clinique seriez-vous, le cas échéant, conduit à considérer que le risque iatrogène lié à la noramidopyrine est en train de se concrétiser ?

CONSENSUS



- L'automédication – Rapport du Conseil national de l'Ordre des médecins, par Jean Pouillard, février 2001, http://www.conseil-national.medecin.fr/?url=rapport/article.php&id=22.
- Automédication, autoprescription, autoconsommation – Collectif, éditions John Libbey Eurotext, 1999, 134 pages.

POUR COMPRENDRE...

Chiffres clés

- 80 % des Français s'automédiquent.
- 50 % le font souvent.

- Le médicament est une aide à « se sentir en forme » et permet d'**améliorer ses performances** :
  - physiques (performances sportives, sexuelles, résistance à la fatigue) ;
  - psychiques (travail, examens, concours).
- Cette pratique poussée à l'extrême constitue une forme de dopage.
- Il peut s'installer un état de **dépendance psychique** et **physique** vis-à-vis du médicament.

III. INTÉRÊTS DE L'AUTOMÉDICATION

A. Automédication = gain de temps

- Difficultés pour obtenir un rendez-vous.
- Les médicaments sont facilement accessibles.

B. Automédication = gain d'argent

- Évite une consultation.
- Évite les procédures administratives de remboursement.

C. Automédication = accès aux soins facilité

Ex. : La délivrance gratuite et anonyme aux mineures de la « pilule du lendemain » sans prescription médicale obligatoire a facilité l'accès aux soins et a permis une meilleure prise en charge de la contraception d'urgence.

IV. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES FAVORISANT L'AUTOMÉDICATION

A. Automédication rassurante

- Elle permet au patient d'éviter une visite médicale, par **peur** de « découvrir une maladie grave ».
- Le patient aura recours d'autant plus facilement à l'automédication si :
  - il juge le symptôme bénin ;
  - il a déjà souffert d'une symptomatologie comparable ;
  - il connaît un médicament qu'il a déjà utilisé pour soulager son mal.

B. Automédication = acte valorisant

- Le patient devient **acteur de sa propre santé** : « ma santé m'appartient ».
- Il se sent « **autonome** », ce qui favorise la rupture du dialogue avec le médecin.

C. « Surinformation » du patient

- Les différents médias (Internet, télévision, associations de malades, presse) constituent une source facilement accessible et souvent gratuite de vulgarisation médicale.
- Ils donnent l'**illusion** au patient de « **savoir** ».
- Cela **renforce le sentiment d'autonomie** du patient vis-à-vis de son médecin.

V. FACTEURS SOCIOÉCONOMIQUES MODIFIANT L'AUTOMÉDICATION

A. Accès aux soins

Il existe une corrélation inverse entre **densité médicale**, **couverture sociale** et automédication.

B. Catégorie socioprofessionnelle

L'automédication est proportionnelle :

- au **revenu mensuel** du foyer ;
- au niveau d'études ;
- à l'entourage médical.

C. Âge et sexe

- Le taux de consommation est modéré chez les jeunes (< 7 %), maximal chez les **enfants de moins de 2 ans** (13 %).
- Le taux de consommation est important chez les 50 à 80 ans (11 %) et diminue chez les plus de 80 ans.
- Les femmes, et surtout les **mères de famille** ont plus recours à l'automédication que les hommes.

D. Industrie pharmaceutique

- Le marché français de l'automédication est un des marchés européens les moins développés. Il est donc **très attractif**.
- L'argument utilisé par l'industrie pharmaceutique est que l'automédication **réduit les dépenses de santé**.
- L'industrie pharmaceutique cherche à développer l'automédication par :
  - la publicité grand public de médicaments hors liste, non remboursables ;
  - le développement d'une gamme « médication familiale » avec des notices, des formes galéniques et des conditionnements adaptés à cet usage.
- Il est important de noter que les médicaments issus de la gamme « médication familiale » ne sont la plupart du temps **pas référencés dans le *Vidal***.

Qu'est ce qu'un médicament OTC ?

L'industrie pharmaceutique utilise volontairement le terme « OTC » (*over the counter* = au-delà du comptoir) pour les produits de la gamme « médication familiale ». Il s'agit d'un abus de langage, car en France, à l'instar des pays anglo-saxons, tous les médicaments – y compris les médicaments hors liste – sont disponibles uniquement derrière le comptoir du pharmacien.

E. Internet

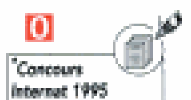
1. Accès à l'information

Internet constitue une source d'information médicale gratuite, dont le niveau de pertinence est variable en fonction des sites.

2. Accès au e-commerce

- Il est possible d'acheter en ligne des médicaments habituellement disponibles sur ordonnance.
- Cela expose au risque d'utiliser des **produits de contrefaçon** :
  – la teneur et la qualité d'utilisation du médicament ne sont plus garanties ;
  – risque d'absence du principe actif, présence d'un autre principe actif, présence d'impuretés de fabrication toxique.
- Cette **pratique**, à haut risque, est la plupart du temps **illégale**.

VI. RISQUES DE L'AUTOMÉDICATION*



L'automédication expose le patient à différents risques, qui peuvent être à l'origine d'une **iatrogénie médicamenteuse** ITEM 181.



A. Risque de surdosage

Le surdosage peut survenir dans deux situations distinctes.

1. Surdosage lié à une posologie excessive

- Erreur de posologie : notice peu claire, erreur de posologie adulte/enfant.
- Prise, sans le savoir, de plusieurs médicaments renfermant le même principe actif.
- Posologie excessive volontaire, par absence ou insuffisance de l'effet recherché (*ex.* : douleur ne cédant pas aux antalgiques).

Ex. : hépatotoxicité par prise répétée de paracétamol.

2. Surdosage lié à une interaction médicamenteuse ITEM 171

- L'interaction peut être d'ordre :
  – **pharmacocinétique** (augmentation des concentrations plasmatiques) ; *ex.* : aspirine et antivitamines K exposant au risque hémorragique ;
  – (et/ou) **pharmacodynamique** (majoration de l'effet pharmacologique) ; *ex.* : laxatifs et antiarythmiques exposant au risque de torsade de pointe.
- On distingue deux situations :
  – le patient s'automédique avec plusieurs médicaments ;
  – le patient s'automédique en plus de son traitement habituellement prescrit.

B. Risque d'utiliser un produit périmé

- L'utilisation de médicaments provenant de la **pharmacie familiale** ou fournis par un tiers expose au risque de péremption.

■ Le risque de péremption peut être lié soit à une **mauvaise conservation** du médicament (abri de la lumière non respecté, froid insuffisant ou excessif, humidité) soit au **dépassement de la date de péremption**.

■ L'impact sur le médicament peut entraîner :

– une dégradation du principe actif aboutissant à l'inefficacité du traitement ;

– la formation d'un produit de dégradation toxique.

Ex. : néphrotoxicité des produits de dégradation des fluoroquinolones.

C. Risque de masquer une affection grave

■ L'automédication peut entraîner la disparition d'un symptôme bénin avant-coureur, qui peut masquer une pathologie plus grave.

■ Les conséquences pour le patient sont :

– un retard à la consultation médicale ;

– une difficulté diagnostique plus grande pour le médecin ;

– un retard dans la prise en charge d'une pathologie potentiellement grave.

D. Risque d'induire une pathologie ITEM 181

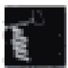
■ La mauvaise utilisation (= le mésusage) du médicament peut entraîner l'apparition d'une pathologie parfois plus grave que celle que devait prendre en charge l'automédication.

■ Il y a mésusage quand :

– le **traitement est inapproprié** = indication ou contre-indication non respectée ; *ex. :* utilisation de laxatifs stimulants pour perdre du poids pouvant aboutir à la « maladie des laxatifs » ;

– le traitement est **trop prolongé** : souvent révélateur d'un traitement inadapté ; *ex. :* ulcère induit par une consommation répétée d'AINS.

VII. MODALITÉS POUR UNE AUTOMÉDICATION CONTRÔLÉE



A. Champs d'application de l'automédication raisonnée

■ La limite de la pratique de l'automédication tient au fait que c'est **le patient qui fait son autodiagnostic**.

■ L'automédication devrait donc être limitée à la prise en charge d'**un seul symptôme bénin**.

■ Le traitement doit être une **monothérapie** de **courte durée** (inférieure à 4 jours).

■ Les **médicaments** utilisés en automédication doivent être **adaptés** à cette situation :

– médicament **peu dangereux** (hors liste) ;

– **conditionnement limité** (compatible avec un traitement court) ;

– notice claire et adaptée au grand public.

- Le **médecin et/ou le pharmacien** doivent être **informés** de l'automédication pratiquée par le malade.
- L'automédication doit être proscrite chez les populations à risque :
  - femmes enceintes ;
  - âges extrêmes (sujet âgé et jeune enfant).

B. Mesures pour prévenir l'automédication

- Réinsertion progressive du patient dans un système de soins encadré par des professionnels.
- Collaboration active entre les différents professionnels de la santé.

1. Rôle du médecin

L'automédication est le reflet d'un **besoin d'indépendance** du patient pour la prise en charge de sa santé.

Elle traduit **la crise de confiance** dans la relation médecin-malade ITEM 1.

- Le médecin doit jouer son rôle d'éducateur de la santé :
  - L'écoute permet de comprendre l'attente du patient et de restaurer le dialogue ;
  - Il faut informer le patient des différents risques encourus par l'automédication.
- Le médecin doit contrôler l'observance, qui est un signe avant-coureur de rejet du système de soins par le patient ITEM 170.
- Le médecin doit refuser de prescrire *a posteriori* un médicament, pour rembourser le patient.

2. Rôle du pharmacien

Le pharmacien occupe une place privilégiée dans la prévention de l'automédication.

- Il exerce **un rôle de conseil** lors de l'achat de médicament « en vente libre » ;
- Il récupère les médicaments non utilisés :
  - il limite l'automédication dans la pharmacie familiale ;
  - il limite l'usage de médicaments périmés.
- Il joue un rôle d'éducateur de la santé et du risque iatrogénique.
- Il **réoriente le patient vers le médecin** en cas de symptomatologie alarmante.

Fiche **Dernier tour**

Automédication

- L'automédication se définit comme l'acquisition d'un médicament **sans prescription médicale** 0.
- Elle sous-entend un **autodiagnostic** de la part du patient 0.
- Les risques de cette pratique sont à connaître 0, car ils peuvent être à l'origine d'une **iatrogénie médicamenteuse** ITEM 181, notamment en exposant au **risque de surdosage, de masquer une affection grave, d'induire une pathologie** ou **d'utiliser** un **produit périmé**.
- L'automédication doit être limitée à la prise en charge d'un **symptôme bénin**, par une **monothérapie** de **courte durée**, avec des médicaments adaptés 0.
- L'automédication doit être proscrite chez les populations à risque 0.
- L'automédication est souvent le reflet d'une crise de confiance entre le médecin et le malade, le plus souvent par l'absence de dialogue ITEM 1.

ITEM 174

Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens (AS) et non stéroïdiens (AINS)

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Prescrire et surveiller un traitement par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, par voie générale et par voie locale.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 20 Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation.
- ITEM 59 La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.
- ITEM 68 Douleur chez l'enfant : sédation et traitements antalgiques.
- ITEM 129 Facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention.
- ITEM 119 Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- ITEM 121 Polyarthrite rhumatoïde.
- ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.
- ITEM 133 Accident vasculaire cérébral.
- ITEM 175 Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique.
- ITEM 176 Prescription et surveillance des diurétiques.
- ITEM 205 Hémorragie digestive.
- ITEM 222 Anémie par carence martiale.
- ITEM 234 Diverticulose colique et sigmoïdite.
- ITEM 252 Insuffisance rénale aiguë.
- ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.
- ITEM 259 Lithiase urinaire.
- ITEM 290 Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.
- ITEM 310 Élévation de la créatininémie.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN 1995, 2001, 2004, 2006

- **1995**, zone Sud :

Un homme, âgé de 40 ans, pesant 90 kg pour 1,70 m, maçon, se plaint, après plusieurs lumbagos aigus liés à des efforts de soulèvement, d'une lombosciatique aiguë L5, apparue après un nouvel effort de soulèvement. Le Lasègue homolatéral est à 20° ; le Lasègue controlatéral est à 60° ; il n'y a pas de déficit neurologique, sensitif, moteur ou réflexe. Le malade n'est pas fébrile et il n'y a pas de signes généraux. La radiographie du rachis est demandée. Elle révèle un affaissement des 2 disques L4-L5 et L5-S1 accompagné d'une hyperlordose.
1) Chez ce malade vu à son domicile, quelle est l'attitude thérapeutique précise pour les 72 premières heures (prescriptions sans les posologies médicamenteuses) ? ITEM 174
2) Dans l'hypothèse où le malade révèlerait l'existence d'antécédent d'ulcère duodénal traité avec succès six mois auparavant (par oméprazole interrompu depuis trois mois), quelle aurait été votre prescription initiale ? ITEM 174
Les questions 3, 4 et 5 portent sur l'apparition d'un déficit neurologique, sur le caractère récidivant et les adaptations professionnelles et sur la kinésie de rééducation lombaire.

- **2001**, zone Nord :

Une patiente de 29 ans vous consulte car elle se plaint depuis 5 mois de douleurs articulaires de rythme inflammatoire diffuses et de myalgies. Elle signale également l'existence d'une photosensibilité et d'un syndrome de Raynaud apparu depuis 3 ans. Dans les antécédents, on note une phlébite sus-poplitée du membre inférieur droit survenue l'année dernière et traitée pendant 6 mois par des antivitamines K. L'examen clinique est sans particularité en dehors de l'existence d'un masque érythémato-squameux du visage. Les examens biologiques montrent les résultats suivants : NFS : 3 800 leucocytes/mm^3, polynucléaires neutrophiles 1 400/mm^3, lymphocytes 700/mm^3 Hémoglobine normale. Plaquettes : 8 900/mm^3. Glycémie à jeun normale. Bilan hépatique normal. Créatinine : 95 µmol/L. VS 63 mm à la première heure. CRP : 37 mg/L (normale : inférieure à 5 mg/L). La recherche de facteur antinucléaire est positive au 1/164e.
Les questions 1 et 2 portent sur le diagnostic de ce probable lupus.
3) Le complément d'investigation biologique précédent n'a pas montré d'anomalie. L'intensité des douleurs articulaires justifie la mise en route d'une corticothérapie. Rédiger précisément l'ordonnance du premier mois de traitement que vous allez remettre à la patiente qui pèse 61 kg (indiquer le nom du corticoïde utilisé, la posologie, les modalités de la prise du traitement, les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux adjuvants). ITEM 174
4) Quel traitement de fond proposez-vous à titre d'épargne cortisonique pour lutter contre les manifestations articulaires ? ITEM 174
6) Un an plus tard, la patiente est à nouveau hospitalisée pour une thrombophlébite de la veine fémorale superficielle du membre inférieur gauche survenue sans facteur déclenchant particulier. Quel(s) traitement(s) proposez-vous en indiquant le seuil d'efficacité escompté et pendant quelle durée ? ITEM 175

- **2004**, dossier n° 7 :

Monsieur X., âgé de 32 ans, peintre en bâtiment, consulte en urgence pour une douleur lombaire aiguë évoluant depuis 2 jours, survenue rapidement (en l'espace de quelques heures) à la suite d'un effort de soulèvement. Ces lombalgies sont devenues permanentes et sont responsables d'une impotence fonctionnelle majeure. Elles siègent au niveau de la charnière lombo-sacrée sans irradiation aux membres inférieurs. Elles sont de rythme mécanique et impulsives à l'éternuement et à la défécation. On note dans les antécédents, un ulcère gastroduodénal confirmé par endoscopie en 1996 à la suite d'un traitement par AINS pour une lombosciatique L5 gauche régressive grâce au traitement médical (visualisation d'une hernie discale L4-L5 gauche en tomodensitométrie).
Il n'y a pas d'altération de l'état général ni de fièvre. À l'examen physique, la marche est difficile en raison des douleurs. Le rachis lombaire est raide en antéflexion (Schöber à 2 cm, distance doigts-sol à 40 cm), les masses musculaires paravertébrales lombaires sont contractées et sensibles à la palpation. L'examen neurologique des membres inférieurs est normal. Il n'y a pas d'autre anomalie clinique.
Les questions 1 à 4 portent sur le diagnostic syndromique et étiologique de l'affection, les examens complémentaires et les conseils sur les cativités.
5) Quelle prescription médicamenteuse lui proposez-vous ? ITEM 174

- **2006**, dossier n° 7 :

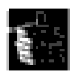
Une femme de 30 ans, vous consulte pour une baisse d'acuité visuelle de son œil gauche (à 3/10°, correspondant à la lecture des caractères moyens du journal) de survenue récente (début il y a 24 heures), rapide (en 12 heures) et accompagnée de douleurs rétro-oculaires exacerbées lors des mouvements oculaires. Le fond d'œil est normal. L'examen général est négatif, hormis des réflexes vifs aux quatre membres et un signe de Babinski bilatéral.
L'interrogatoire révèle, la survenue il y a un an, de troubles de l'équilibre et il y a 2 mois d'un épisode de diplopie pour lequel elle a consulté. Ces deux épisodes ont été tous deux régressifs spontanément en quelques jours. La patiente se dit par ailleurs en parfaite santé, ne prend aucun médicament hormis une contraception orale, ne fume pas et ne boit pas.
1) Vous diagnostiquez une névrite optique rétrobulbaire. Sur quels arguments ?



2) Sur les données de l'interrogatoire, quelle hypothèse diagnostique étiologique évoquez- vous ?
3) Lorsqu'elle a été examinée il y a 2 mois, au moment de sa diplopie, une limitation partielle de l'abduction de l'œil gauche a été notée. Devant la régression spontanée des symptômes, la patiente ne s'est pas présentée aux examens prévus. Comment caractériser le tableau clinique, observé à cette époque ? Quels signes associés auriez-vous recherchés ?
6) Devant le tableau clinique actuel, quelle est l'attitude thérapeutique initiale que vous proposez ? Quel bénéfice en attendez-vous ? Quelles précautions adoptez-vous vis-à-vis de ce traitement ? ITEM 174

- **2006**, dossier n° 8 :

Madame S. K, née le 15/09/1976, vous est adressée en août 2002 pour douleurs articulaires touchant les poignets, les interphalangiennes proximales et distales, et les métacarpophalangiennes. Ces douleurs évoluent depuis un mois environ, sont accentuées la nuit, semblent s'amender dans la journée sans disparaître totalement. Elle présente depuis 4 jours un purpura pétéchial non infiltré des membres inférieurs remontant jusqu'au niveau des genoux, et rapporte une fébricule à 38 °C, 38,5 °C depuis15 jours. Madame S. K n'a pas d'antécédents particuliers hormis une appendicectomie.
5) Un traitement par prednisone à la dose de 1 mg/kg/j est débuté : quelle surveillance effectuez-vous ? Quels traitements associez-vous à cette corticothérapie ? Quelles recommandations donnez-vous à la patiente ? ITEM 174
6) La patiente évolue favorablement dans un premier temps (ne prend plus que 5 mg de prednisone/jour) et reprend son travail de vente par correspondance sur Internet. Elle revient vous voir en urgence en décembre 2002 pour asthénie brutale survenue 2 jours auparavant, une dyspnée inhabituelle à la montée d'un étage. L'auscultation cardiaque retrouve une tachycardie régulière à 110/min, l'auscultation pulmonaire est normale, la patiente est apyrétique. Vous retrouvez une pâleur non notée précédemment, ainsi qu'un subictère conjonctival. La numération faite en urgence retrouve : GR 2,2 ¥ 1012/L, Hb 7,8 g/dL, VGM 105 fl ; hématocrite 24 % ; réticulocytes 200 000/mm^3 ; leucocytes 3,4 × 109/L ; plaquettes 160 × 109/L. Que suspectez-vous et quels examens réalisez-vous ? Justifiez votre réponse.
7) Ces examens confirment ce que vous suspectiez : comment modifiez-vous le traitement ? Quelle surveillance effectuez-vous ? ITEM 174

CONSENSUS 

- Rappel des règles de bon usage des AINS. Afssaps, 24/10/2006, http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/ains/sommaire_ains.htm
- Sécurité d'emploi des Coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2). Afssaps, 26/09/2006, http://afssaps.sante.fr/htm/10/coxibs/sommaire.htm
- Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non tteroidal anti-inflammatory drugs. European Medicines Agency, 7/11/2006, http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/44213006en.pdf
- Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6e mois de la grossesse. Afssaps, 09/01/2004, http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/ains/ains.htm

POUR COMPRENDRE...

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
- Ils représentent en moyenne environ 4 % des prescriptions de pharmacie.
- Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe deux principales isoformes : Cox-1 et Cox-2 *(figure 174-1)*. Les effets indésirables (gastro-toxicité, effets sur le rein)

seraient le fait de l'inhibition de la Cox-1, alors que les propriétés thérapeutiques dépendraient de l'inhibition de la Cox-2.

- Les prostaglandines sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Leur production peut être stimulée dans certaines conditions en particulier lors de processus inflammatoires.
- Le mécanisme d'action par blocage sélectif de la Cox explique une partie des effets indésirables (du type manifestations allergiques) liés à l'augmentation compensatrice de la production de leucotriènes, la lipo-oxygénase n'étant pas bloquée *(figure 174-1)*.
- Nous regroupons ici les AINS proprement dits et les salicylés, car ils possèdent des effets thérapeutiques et des effets indésirables proches.



Les effets indésirables des AINS sont centrés sur les complications digestives, rénales et cardiaques. Ces effets indésirables ont été longuement rediscutés, tant pour les AINS classiques que pour les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 (Coxibs). Ils ont conduit à plusieurs évaluations et recommandations qui sont rappelées (et donc opposables) sur le site de l'Afssaps.
AINS : http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/ains/sommaire_ains.htm
Coxibs : http://afssaps.sante.fr/htm/10/coxibs/sommaire.htm
AINS et Coxibs : http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/44213006en .pdf



La prescription des AINS en cours de grossesse doit être raisonnée et proscrite dès le 6e mois de grossesse comme le recommande l'Afssaps : http://agmed.sante. gouv.fr/htm/10/ains/ains.htm.

Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone – dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralo-corticoïde.
- Les AS sont également des médicaments à action rapide qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices.
- Le mécanisme d'action passe par une inhibition de la phospholipase A2 *(figure 174-1)*, ce qui explique qu'il n'y ait pas d'augmentation des leucotriènes.
- Les effets indésirables des AS sont centrés sur les complications métaboliques, osseuses et infectieuses.

I. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

A. Définition des AINS

La définition des AINS est controversée, surtout concernant l'aspirine à faible dose en France. Si l'on s'en tient à l'action pharmacodynamique, alors les AINS correspondent aux médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des PG. Ce mécanisme d'action explique un certain nombre de propriétés et d'effets indésirables communs.

On distingue 3 catégories d'AINS :

- **inhibiteurs sélectifs de Cox-1** : représentés par l'aspirine à faible dose (≤ 300 mg/j), utilisée à dose inhibant l'agrégation plaquettaire ;
- **AINS classiques**, qui inhibent la Cox-2 et la Cox-1 avec des rapports de sélectivité variant en fonction de la molécule. Leurs propriétés pharmacologiques et leurs effets indésirables sont communs même si sur ces deux aspects toutes les molécules ne sont pas équivalentes. L'aspirine à forte dose (> 500 mg/j) est anti-inflammatoire et les AINS classiques aux posologies standards ne peuvent pas être utilisés comme anti-agrégants plaquettaires (en dehors du flurbiprofène, *Cébutid* qui est autorisé dans cette indication, bien que le niveau de preuve soit très faible, principalement en relai de l'aspirine avant un geste invasif car l'effet anti-agrégant disparaît dans les 24 heures suivant l'arrêt du traitement) ;
- **Inhibiteurs sélectifs de Cox-2** : depuis le retrait du rofécoxib en 2004, seul le célécoxib (*Célébrex*) est disponible en France par voie orale, le lumiracoxib est autorisé au Royaume-Uni et devrait l'être en France. La principale caractéristique de ces molécules est de diminuer la toxicité digestive, même si l'amplitude de l'effet est controversée ITEMS 205, 222, 290. Leur sécurité cardiovasculaire est un sujet controversé, et à conduit à une réévaluation du risque cardiovasculaire de toute la classe des AINS ITEMS 129, 130, 133, 252, 253.

Si on se réfère à l'effet clinique, alors l'aspirine à faible dose n'est pas un AINS (car on n'inhibe que la Cox-1 plaquettaire). C'est la définition de l'Afssaps qui n'est pas partagée par les autres agences européennes.

B. Classifications des AINS

Molécules	Noms commerciaux
Salicylés : Ac. acétylsalicylique ou aspirine et dérivés	*Aspirine, Aspégic, Salipran*
Pyrazolés : Phénylbutazone	*Butazolidine*
Indols : Indométacine Sulindac	 *Indocid,* *Athrocine*
Arylcarboxyls : Ac. tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Étodolac Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Naproxène	 *Surgam* *Minalfène* *Voltarène* *Lodine* *Cébutid* *Brufen, Nureflex, Advil, etc.* *Profénid, etc.* *Apranax, Naprosyne*
Oxicams : Méloxicam Piroxicam Ténoxicam	 *Mobic* *Feldène, etc* *Tilcotil*
Fénamates : Acide niflurique Acide méfénamique	 *Nifluril* *Ponstyl*
Sulfonanilide : Nimésulide	*Nexen*
Inhibiteurs de la Cox2 : Célécoxib	*Célébrex*

C. Propriétés thérapeutiques

1. Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, par action sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus. À l'inverse de ce qui est observé avec le paracétamol, une diminution de la température peut être observée même en l'absence de fièvre, en particulier avec l'aspirine à dose anti-inflammatoire.

2. Action antalgique

- Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception ITEM 68 :
  - aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc. ;
  - chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques – où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS ITEMS 119, 121.
- L'effet passe par une inhibition de la PGE2 qui lorsqu'elle est produite dans le cadre d'une réaction inflammatoire douloureuse va stimuler des nocicepteurs périphériques, permettant l'intégration centrale du stimulus douloureux.

■ Les AINS ne doivent pas être utilisés lorsque le paracétamol peut suffire et la prolongation de leur utilisation doit être réévaluée régulièrement. [O]

3. Action anti-inflammatoire

■ L'inflammation est caractérisée par :

– une **phase vasculaire** avec :

• une vasodilatation avec augmentation du volume sanguin dans le tissu et ralentissement du flux ;

• une augmentation de la perméabilité vasculaire avec exsudation de plasma et de globules blancs et apport de cellules et de médiateurs de l'inflammation.

– une **phase cellulaire** avec afflux, au site de l'inflammation, de leucocytes (polynucléaires neutrophiles, puis de cellules mononucléées : monocytes/macrophages et lymphocytes) ;

– une **phase de réparation**.

■ L'effet anti-inflammatoire porte essentiellement sur la composante vasculaire de l'inflammation qui se manifeste par la tétrade : œdème, douleur, rougeur et chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

■ Les AINS ont aussi une action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN) : inhibition de certaines fonctions, comme l'adhérence, le chimiotactisme, l'agrégation cellulaire, la phagocytose et la libération d'anions superoxydés et de radicaux libres.

L'effet anti-inflammatoire survient en général pour des posologies plus élevées que l'effet antalgique, justifiant que certaines spécialités d'AINS soient commercialisées à plus faible dose en tant qu'antalgiques et/ou antipyrétiques (par exemple l'*Ibuprofène* 200 mg, l'acide méfénamique 250 mg utilisé entre autre pour les dysménorrhées). Les effets indésirables sont souvent liés à la dose mais peuvent s'observer aussi bien avec des doses antalgiques qu'anti-inflammatoires.

4. Action anti-agrégante

■ Tous les AINS interfèrent avec les fonctions plaquettaires. [O]

■ Cependant en dehors du flurbiprofène, aucun AINS n'a d'indication en France comme anti-agrégant plaquettaire. [O]

■ C'est l'aspirine qui allonge le plus nettement le temps de saignement. L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire (Cox-1), ce qui inhibe la formation de thromboxane Az, TXA2 (puissant agent agrégant et vasoconstricteur) mais ne touche pas la Cox-2 endothéliale produisant de la prostacycline (PGI2, anti-agrégante plaquettaire et vasodilatatrice). L'effet anti-

agrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses (70 à 320 mg/j) et persiste une semaine après l'arrêt du traitement.

D. Mécanismes d'action

1. Formation des prostaglandines et rôle de la cyclo-oxygénase

Le mécanisme d'action des AINS est résumé par les figures 174-1 et 174-2.

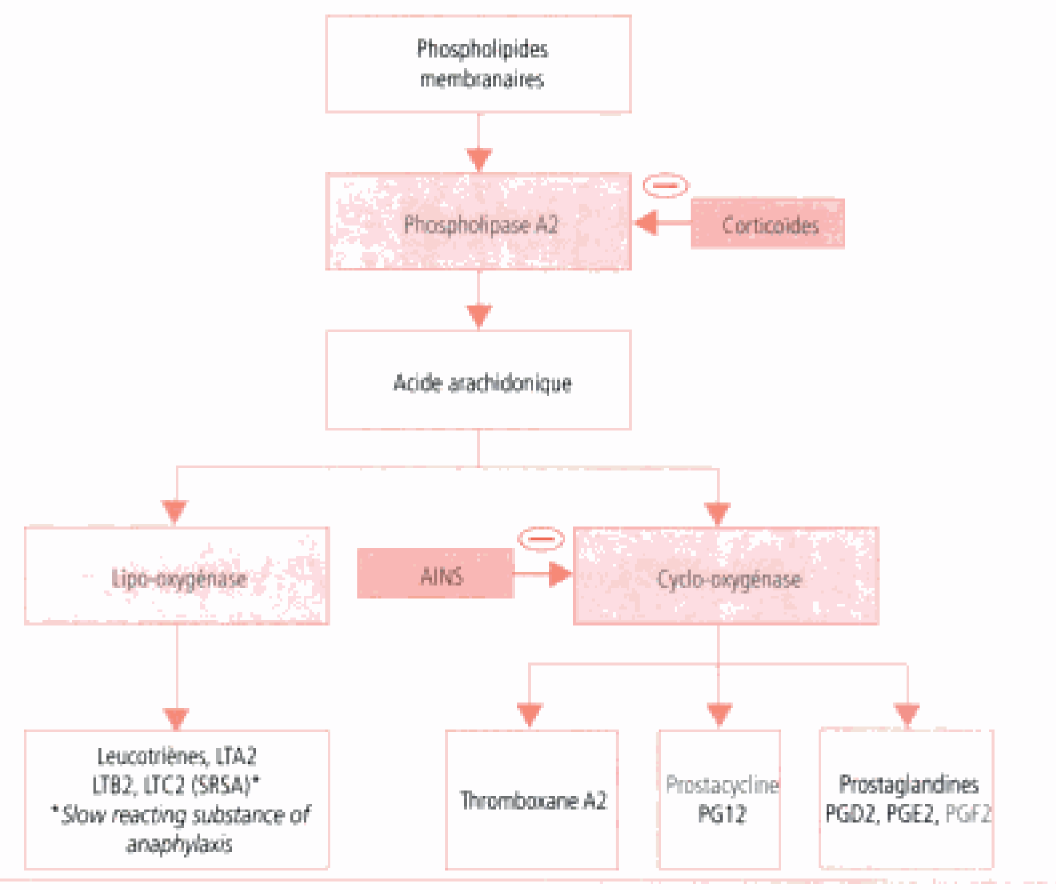


Fig. 174-1. Mécanismes d'action des AS et AINS.

- La formation des éicosanoïdes (PG, TX et leucotriènes) se fait au niveau des membranes cellulaires. Sous l'action de divers stimulus, les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique par activation de la phospholipase A2.
- La Cox-1, ou Cox constitutive, est présente dans la plupart des tissus où elle catalyse notamment la synthèse de la PGE2 dans le rein et de la prostacycline (PGI2) qui exerce une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastrique. Elle est aussi présente dans les plaquettes et l'endothélium (TXA2).
- La Cox-2, ou Cox inductible, n'est théoriquement présente que dans les foyers inflammatoires. Au cours de l'inflammation, des cytokines comme l'IL1 induisent l'expression de Cox-2 dans les monocytes-macrophages, les cellules synoviales, les chondrocytes et provoquent la synthèse de PG à action délétère.
- Ainsi la Cox-1 apparaît être une enzyme de régulation (fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire) et la Cox-2 une enzyme d'adaptation (réaction inflammatoire).

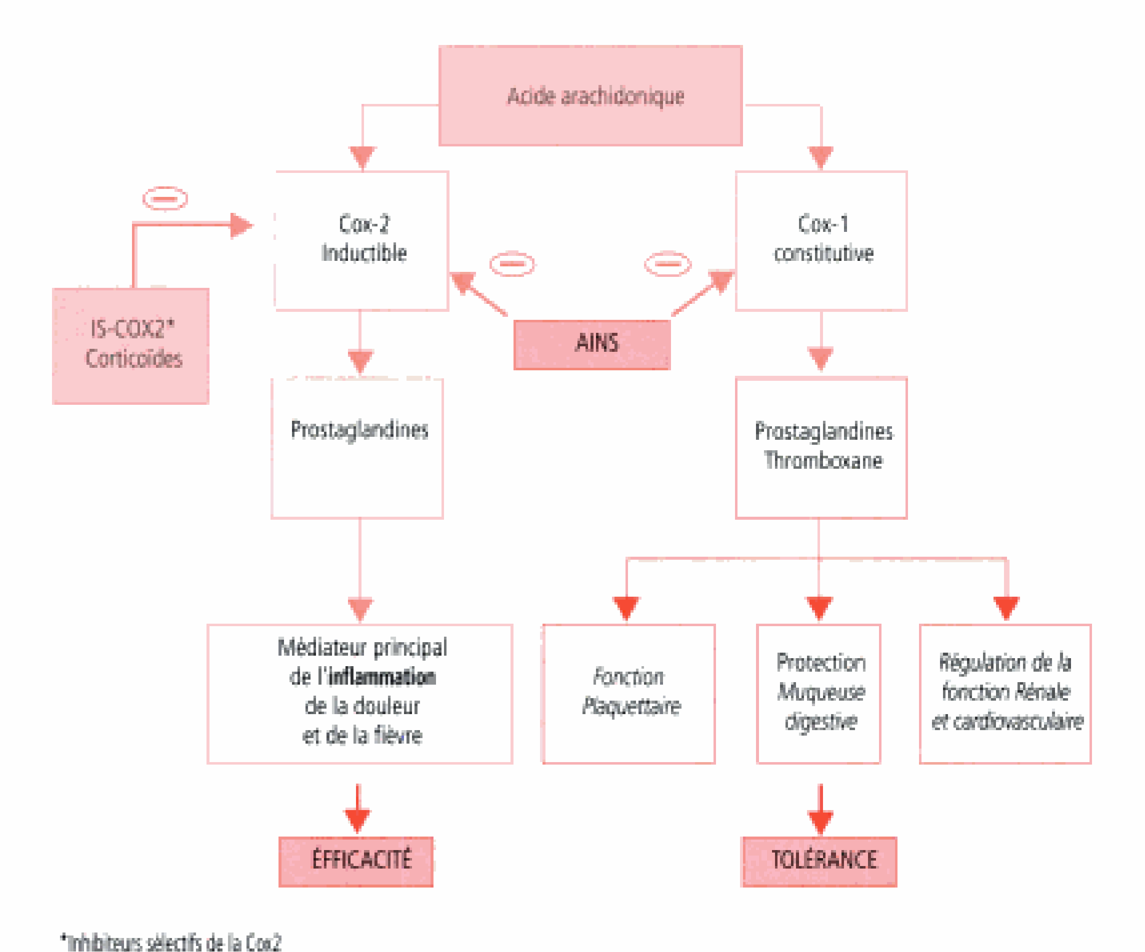


Fig. 174-2. Mécanismes d'action des AINS : efficacité et tolérance.

■ L'existence d'une Cox-3 a été suggérée. Elle serait inhibée par le paracétamol bien que des données récentes suggèrent une action médiée par les récepteurs de la sérotonine.

2. Actions des prostaglandines

L'action des prostaglandines est résumée dans le tableau suivant *(page 176)*. L'effet des AINS sera en miroir de ces effets.

3. Action des AINS sur la cyclo-oxygénase

■ Les AINS inhibent les Cox et donc la formation des prostaglandines (PGE2, PGs, etc.), de la prostacycline (PGI2), du thromboxane A2 et de diverses protéases.

■ Les AINS qui inhibent préférentiellement la Cox-2 (Coxibs : célécoxib, lumiracoxib), réduisent donc l'inflammation, tout en respectant au maximum la Cox-1, et devraient avoir moins d'effets indésirables. Cette assertion semble être vraie pour la diminution de la toxicité digestive, mais peut-être au prix d'une augmentation du risque cardio-vasculaire. Ceci explique que le bénéfice des Coxibs par rapport aux AINS classiques soit moins évident.

■ L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (PG) ne constitue pas le seul mécanisme d'action des AINS.

« Tissus »	Cox impliqué	Effet des prostaglandines
SNC	Cox-1	Élève le seuil auquel les régulations hypothermiantes se déclenchent
Douleur	Cox-1	+
Plaquettes	Cox-1	*via* prostacycline antiagrégant, *via* thromboxane pro-agrégant
Estomac	Cox-1	Inhibition sécrétions acides + agmentation de la sécrétion de mucus
Système vasculaire	Cox-1	Vasodilatation
Rein	Cox 1	Si déplétion hydro-électrolytique, vasodilatation préglomérulaire
Bronches	Cox-1/Cox-2	Dilatation/constriction
Inflammation	Cox-2	Douleur, rougeur, chaleur
Réparation tissulaire	Cox-2	Cicatrisation (d'un ulcère, d'une colite, entre autres)
Utérus	Cox-1	Contraction
Canal artériel chez le bébé	Cox-1	Reste ouvert (*in utero*)

E. Pharmacocinétique

1. Résorption

- Les AINS sont des acides faibles lipophiles : résorption rapide et quasi totale.
- Le pic plasmatique (Cmax) est atteint en 1 à 2 heures pour les formes standards.
- En dehors de situations particulières, l'obtention du pic plus rapidement par l'utilisation de forme injectable, n'augmente pas leur efficacité. Un traitement par voie parentérale (IV ou IM) ne se justifie que rarement et doit surtout être limité dans le temps (par exemple une administration IV suivie d'un relai par voie orale dans la colique néphrétique).
- La biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation.

2. Diffusion

- La liaison aux protéines est forte (90 % à l'albumine), avec un risque d'interaction thérapeutique et risque de déplacement avec augmentation de la fraction libre soit de l'AINS soit de son compétiteur. Risque de toxicité par surdosage aigu.
- Les AINS diffusent bien dans le tissu et le liquide synovial. Ils passent la barrière fœto-placentaire, la barrière hémato-encéphalique, et passent dans le lait maternel.

3. Métabolisme et élimination

- Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs qui vont avoir une élimination rénale (60 %)

2. Interactions pharmacodynamiques ITEMS 129, 130, 176, 252, 253, 310

Médicament	AINS	Effet
Bêta-bloqueurs IEC Diurétiques	Tous	Réduction de l'effet anti HTA Réduction de la natriurèse et de la diurèse
Anticoagulants	Tous	Risque de saignement digestif
Sulphonylurées	Salicylés	Augmentation des effets hypoglycémiques
Alcool	Tous	Risque de saignement en particulier gastro-intestinal
Ciclosporine	Tous	Potentialisation de la néphrotoxicité

- L'interaction avec les anti-hypertenseurs est capitale et s'explique par les modifications de physiologie des prostaglandines.
- Il faut noter que certaines interactions (comme par exemple avec les AVK), peuvent être de nature à la fois pharmacodynamique et pharmacocinétique.

G. Modalités d'administration

1. Aspirine et salicylés

- Chez l'adulte, la posologie anti-inflammatoire des salicylés se situe entre 3 g/j et 5 g/j, et la posologie maximale est de 6 g/j. Ils sont donnés en 3 à 4 prises quotidiennes, avec les repas.
- Chez l'enfant la posologie maximale est de :
  - 80 mg/kg/24 h (répartis en 4 prises espacées de 6 heures) chez le petit enfant âgé de 1 à 3 ans ;
  - 100 mg/kg/24 h chez l'enfant âgé de plus de 4 ans.

2. AINS autres que l'aspirine

a) Voies d'administration systémiques :

O Toutes les voies d'administration comportent les mêmes risques communs aux AINS qui sont liés aux propriétés pharmacologiques.

- La voie orale est la voie de référence. C'est la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption, mais améliore parfois la tolérance fonctionnelle digestive.
- La voie rectale donne une résorption plus irrégulière et son intérêt est limité.
- La voie intramusculaire est d'intérêt limité aux situations où une autre voie n'est pas disponible. Elle n'est pas pharmacologiquement plus efficace que la voie orale et expose, en plus de la toxicité systémique des AINS, à un risque d'abcès de la fesse ou de nécrose. Cette voie peut être utilisée dans des situations où une antalgie rapide est nécessaire, comme la crise de colique néphrétique, lorsque la voie intraveineuse n'est pas accessible. Lorsque cette voie est utilisée il faut la limiter à 2 ou 3 jours maximum.

- La voie intraveineuse est limitée à des situations où une antalgie aiguë est nécessaire, comme la colique néphrétique ou certaine algies postopératoires.

b) Voies d'administration locales

- On peut utiliser un AINS à visée antalgique sous forme de gel, ou une pommade dans des situations telles que : douleurs liées à une entorse bénigne, contusion, tendinite, arthrose de petites articulations.
- Il y a un risque de réactions d'hypersensibilité locales, voire générales du fait d'un faible passage systémique de l'AINS.
- Ne pas utiliser les formes en gel pour un massage.

Les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 (les Coxibs)

- En France, un seul Coxib administrable par voie orale reste commercialisé, le célécoxib (*Célébrex*). Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le rofécoxib (*Vioxx*) a été retiré du marché devant l'importance du risque cardio-vasculaire.
- Il existe également un Coxib injectable, le parécoxib (*Dynastat*), précurseur du valdécoxib, réservé à l'usage hospitalier pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.
- Enfin, un autre Coxib, lui aussi utilisé par voie orale, pourrait être prochainement commercialisé : il s'agit du valdéCoxib (*Bextra*), indiqué dans les mêmes indications de rhumatologie et dans le traitement de la dysménorrhée primaire.

H. Effets indésirables des AINS

- Tous les AINS exposent aux mêmes complications, résultant de leur action systémique. La fréquence de ces effets indésirable varie en fonction de la molécule, de la dose et de la durée d'utilisation, du terrain ainsi que des coprescriptions.
- Ces effets indésirables surviennent dans 10 à 25 % des cas.
- Les AINS représentent environ 5 % des prescriptions et 20 % des effets indésirables rapportés.

1. Effets indésirables digestifs

a) Manifestations fonctionnelles ITEM 290

- Dyspepsie, gastralgies, nausées, diarrhée : fréquentes et rapidement résolutives à l'arrêt du produit.
- Elles n'ont en général pas de gravité particulière.
- Elles sont mal corrélées à l'existence de lésions de la muqueuse gastroduodénale.

b) Ulcérations et ulcères gastro-intestinaux ITEMS 205, 222, 290

- L'incidence moyenne est de 1/1 000 malade par an.

Il existe des facteurs de risque pour les ulcères induits par les AINS :

– âge (> 60 ans) ITEM 59 ;

– antécédents d'ulcères ;

– *H. pylori* (±) ;

– posologie élevée, multiples AINS ;

– polyarthrite rhumatoïde ;

– inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;

– association avec de l'aspirine à faible dose, les autres anti-agrégants plaquettaires, les AVK ou les corticoïdes.

- Toutes les molécules ne sont pas équivalentes en terme de tolérance digestive, y compris parmi les AINS classiques. Les Coxibs diminuent le risque digestif d'environ 50 % mais ne le suppriment pas.
- Les lésions digestives sont quasi constantes avec l'aspirine où elles s'observent surtout en début de traitement, et ce dès les premières doses (< 50 mg/j).
- Ces ulcères sont souvent asymptomatiques, ce qui ne présume pas de leur risque de complication. Il faut donc définir des stratégies préventives sans attendre la survenue de signes cliniques évocateurs. Le plus souvent il s'agit de lésions découvertes lors d'examens endoscopiques.
- La toxicité digestive concerne tout le tube digestif et pas seulement l'estomac et le duodénum.
- La prévention repose sur le respect des contre-indications, l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible, la limitation des coprescriptions.
- Deux molécules peuvent être prescrites pour diminuer la toxicité digestive haute :

– le mysoprostol (*Cytotec*) qui diminue les ulcères compliqués lorsqu'il est prescrit à la dose de 200 µg × 4/j, mais au prix d'une mauvaise tolérance (douleurs abdominales, diarrhée principalement) ;

– les inhibiteurs de la pompe à protons qui sont autorisés dans cette indication à demi dose (lansoprazole 15 mg, esoméprazole 20 mg, pantoprazole 15 mg) sauf l'oméprazole qui est autorisé à pleine dose (20 mg/j) et la rabéprazole qui n'est pas autorisée dans cette indication.

2. Effets indésirables rénaux ITEMS 252, 253, 310

a) Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle ITEMS 252, 310

- Les AINS sont éliminés sous forme active par voie urinaire.

■ Le mécanisme d'action est une baisse de la perfusion rénale, avec baisse de la filtration glomérulaire, en rapport avec une baisse de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices.

L'IRA survient sur un terrain prédisposé :
- sujets âgés ITEM 59 ;
- déshydratation ;
- régime sans sel ;
- diurétiques ;
- hypovolémie efficace (syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée) ;
- lésions vasculaires rénales (lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, diabète sucré) ;
- insuffisance rénale chronique ;
- prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et de diurétiques.

■ L'IRA survient dans la première semaine du traitement : élévation de la créatininémie, oligo-anurie, hyperkaliémie. Le rapport sodium/potassium urinaire est inférieur à 1. L'IRA est habituellement réversible après arrêt de l'AINS, mais parfois incomplètement. Plus rarement, il peut s'agir d'une IRA organique par nécrose papillaire (ischémie de la médullaire rénale).

b) Troubles hydro-électrolytiques

■ Rétention hydro-sodée : risque de majoration d'une HTA et/ou d'insuffisance cardiaque.

■ Hyperkaliémie en rapport avec un syndrome d'hyporéninisme et hypo-aldostéronisme (en cas d'insuffisance rénale préalable ou favorisé par les IEC).

■ Hyponatrémies.

c) Néphropathies interstitielles avec syndrome néphrotique ITEM 252

■ Survenant en moyenne après 6 mois de traitement. Il existe une insuffisance rénale.

■ L'évolution est favorable après arrêt de l'AINS.

d) Néphropathies interstitielles sans syndrome néphrotique

Survenant en début de traitement, le tableau associe : protéinurie modérée, IRA d'intensité variable, syndrome d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie) dans un cas sur deux.

3. Manifestations allergiques

■ Bronchiques : bronchospasme, asthme

■ Généraux : œdème de Quincke, choc anaphylactique

■ Cutanés : urticaires, eczéma, éruptions diverses

- Exceptionnellement, manifestations cutanées graves :
  - dermite exfoliatrice
  - syndrome de Stevens Johnson
  - nécrolyse épidermique toxique.

Elles sont l'expression d'une allergie à la molécule ou d'un état idiosyncrasique (une augmentation de la synthèse des dérivés de la voie de la lipoxygénase ou *Slow Releasing Substance of Anaphylaxis* [SRSA], en particulier) dont le syndrome de Widal (asthme, polypose naso-sinusienne, asthme à l'aspirine et autres AINS) est la forme la plus caractéristique.

La nature idiosyncrasique de certaines de ces manifestations explique la survenue avec des molécules de structure chimique nouvelle.

4. Effets cardio-vasculaires indésirables ITEMS 129, 130, 132

- Ces effets cardiovasculaires indésirables (hypertension artérielle, infarctus du myocarde [IDM], accidents vasculaires cérébraux, décompensation d'une insuffisance cardiaque) ont été redécouverts et réévalués après le retrait du marché du rofécoxile (*Vioxx*) devant la mise en évidence d'une augmentation du risque relatif d'IDM lors d'une étude de prévention de la récidive d'adénomes colorectaux.
- L'hypertension artérielle peut soit se manifester *de novo*, soit correspondre au déséquilibre d'un traitement anti-hypertenseur. Elle a un rôle majeur dans la survenue des événements cardiovasculaires indésirables, en effet une augmentation de 5 mm Hg de la PA systolique majore de 67 % le risque d'AVC et de 15 % le risque de maladie coronarienne.
- Il est actuellement difficile de classer formellement les différentes molécules AINS disponibles en 2007 en ce qui concerne leur risque cardiovasculaire.

5. Effets indésirables divers

a) Foie

- Ils peuvent aggraver une insuffisance hépatocellulaire ;
- Ils peuvent donner lieu à des hépatites médicamenteuses ;
- Le mécanisme peut être immuno-allergique (souvent précoce), toxique (souvent plus tardive), ou souvent mixte.

b) Grossesse ITEM 20

- Contre-indiqués en cas d'allaitement.
- Contre-indiqués chez la femme enceinte les 3 premiers mois (risque tératogène), sauf pour l'aspirine à faible dose.
- En fin de grossesse, risque de retard de l'accouchement, risque hémorragique fœtal et d'insuffisance rénale, risque de fermeture prématurée du canal artériel.

c) Interactions pharmacologiques

- Forte liaison aux protéines plasmatiques.
- Peuvent en déplacer et potentialiser d'autres substances médicamenteuses : antivitamine K, sulfamides hypoglycémiants, lithium, etc.
- La phénylbutazone augmente le risque d'accident hypoglycémique sous sulfamide hypoglycémiant. Elle augmente les taux sériques de la phénytoïne (*Di-Hydan*).

6. Effets indésirables plus particulièrement rencontrés avec certaines classes d'AINS

a) Dérivés indoliques

Troubles neurosensoriels tels que céphalées, vertiges, sensation de tête vide, troubles du sommeil.

b) Pyrazolés

- Toxicité médullaire.
- Potentialisation des antivitamines K ITEM 175.
- Risque de rétention hydro-sodée.
- Toxicité rénale, hépatique, cutanée et digestive.

⇒ Restrictions d'utilisation.

I. Contre-indications des AINS

1. Absolues

- Allergie à la même classe chimique.
- Grossesse ITEM 20.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère
- Ulcère gastroduodénal évolutif (compliqué).
- Syndrome de Widal.
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

2. Relatives

- Antécédents ulcéreux, reflux gastro-œsophagien sévère.
- Néphropathie, insuffisance rénale.
- Âge > 70 ans.
- Asthme
- AVK ou maladie hémorragique.
- Anti-agrégants plaquettaires
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Enfant atteint de varicelle.

J. Règles de prescription d'un AINS

- Pas de prescription d'AINS sans évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque. O

■ Le recours aux AINS ne s'impose en pratique que lors des rhumatismes inflammatoires, les spondylarthropathies surtout. En dehors de ces indications, l'utilisation d'un AINS doit être limitée aux situation où les autres antalgiques (notamment le paracétamol) sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés.

■ Il est souvent préférable d'employer un corticoïde à faible dose par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde chez un patient à risque digestif ou rénal vis-à-vis des AINS.

■ En cas d'échec d'un AINS aux posologies recommandées, il convient d'essayer un autre AINS d'une classe pharmacologique différente en raison de la variabilité individuelle de réponse à un AINS donné.

■ La règle générale est d'employer la dose minimale utile, en commençant par des posologies moyennes, voire faibles, en particulier dans les rhumatismes dégénératifs et chez le sujet âgé puisque les principaux effets indésirables des AINS sont dose-dépendants.

■ S'agissant de médicaments purement symptomatiques, le traitement doit être interrompu pendant les périodes de rémission.

1. Indications des AINS ITEMS 119, 121, 259

■ Bien qu'ils appartiennent tous à une classe pharmacologique commune, les AINS n'ont pas tous les mêmes indications, en fonction de leur rapport bénéfice-risque et des études ayant conduit à leur AMM (c'est ainsi par exemple que le Célécoxib ou *Célébrex* n'est pas indiqué dans les affections douloureuses et/ou inflammatoires aiguës).

■ De plus, il existe une sensibilité individuelle de chaque patient pour les différentes molécules.

■ Il est donc nécessaire de consulter le dictionnaire *Vidal* pour connaître le libellé exact des indications reconnues à chaque spécialité. Toutefois, le champ des indications tend à s'élargir de la phénylbutazone aux AINS « hors liste » de sorte qu'il existe schématiquement 4 types d'AINS :

– phénylbutazone (liste I) : Du fait des risques toxiques, notamment médullaires (agranulocytose), elle est réservée aux accès microcristallins et aux poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, pour une durée inférieure à 7 jours, et aux spondylarthropathies inflammatoires, après échec d'autres AINS réputés moins nocifs. Elle nécessite une surveillance particulière (hémogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques). Ce produit n'a plus guère d'indications en pratique quotidienne ;

– autres AINS de la liste I : généralement destinés à l'ensemble des affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgies aiguës) ;

– AINS de la liste II : susceptibles d'être autorisés dans les indications précédentes et en traumatologie (entorse), ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique) et dans les états fébriles. Cela concerne les dérivés arylcarboxyliques et la plupart des fénamates ;

– AINS hors liste : AINS faiblement dosés (la dose antalgique est généralement inférieure de moitié à la dose anti-inflammatoire), ne nécessitant pas d'ordonnance, utilisés dans le traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles, tel l'ibuprofène 200 mg (dose maximale : 1,2 g/j), le kétoprofène 25 mg (dose maximale : 75 mg/j) ou certaines spécialités d'aspirine (dose maximale : 3 g/j chez l'adulte et 2 g/j chez le sujet âgé). Ce sont généralement des produits de prescription médicale facultative.

2. En pratique

a) Administration en une prise unique

En fonction de la durée de leur demi-vie plasmatique ou de leur forme galénique (à libération prolongée).

b) Traitement d'attaque

3 à 7 jours, en fonction de l'intensité des signes cliniques.

c) L'association de deux AINS est à éviter

- L'efficacité n'est pas meilleure.
- Les effets indésirables s'additionnent.

d) Prescription de gastroprotecteurs

- Pas systématiquement, en fonction des facteurs de risque.
- En cas d'effets indésirables mineurs (brûlures, douleurs).
- Deux classes de molécules : IPP et misoprostol (*Cytotec*).
- Éviter l'emploi d'un AINS chez l'ulcéreux, sinon le traitement simultané de l'ulcère est indispensable.

e) Chez les sujets à risque

- Âgés de plus de 65 ans, ayant des antécédents digestifs.
- La prévention des complications digestives graves doit être envisagée.

f) Dans les pathologies mineures

Formes locales d'AINS substituées aux formes orales ou injectables.

g) Voie injectable

- Éventuellement plus grande rapidité d'action lors de la première injection.
- Cette voie doit être limitée aux tout premiers jours du traitement.

h) Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, il faut :

- réduire les doses en fonction du poids ;
- éviter les molécules à demi-vie longue ;

- éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes ;
- s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft ou abaque Kampman) est supérieure à 30 mL/min avant de commencer le traitement ;
- prescrire un protecteur gastroduodénal efficace (IPP) ;
- surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.

i) Chez l'enfant

Les posologies conseillées sont de :

- 1 à 3 mg/kg/j pour l'indométacine ;
- 10 mg/kg/j pour le naproxène ;
- 2 mg/kg/j pour le diclofénac.

> La prescription d'AINS doit être évitée chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

II. PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT PAR ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (CORTICOÏDES)

A. Définition des anti-inflammatoires stéroïdiens (AS)

- Les corticoïdes sont des dérivés de semi-synthèse des hormones corticosurrénaliennes (cortisol, cortisone). Chimiquement, ce sont des stéroïdes.
- Ils se distinguent des hormones naturelles par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralo-corticoïde.
- La première utilisation en 1948 de la cortisone dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a valu le prix Nobel de médecine 1950 à Philip Showalter Hench, Edward Calvin Kendall et Tadeusz Reichstein.
- Depuis, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.
- Les effets indésirables des corticoïdes, responsables de leur mauvaise réputation, sont souvent évitables ou peuvent être minimisés.
- **Le choix d'une corticothérapie se fait sur un équilibre acceptable entre une activité anti-inflammatoire suffisante et des effets indésirables tolérables.**

B. Classification des AS

Nom de la molécule	Nom de médicament	Effet anti-inflammatoire	Effet Minéralocorticoïde	1/2 vie
Cortisone*		1	0.8	8-12 heures
Hydrocortisone		1	1	18-36 heures
Prednisone	*Cortancyl*	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	*Solupred*	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	*Médrol*	5	0,5	36-54 heures
Triamcinolone	*Kénacort Retard*	5	0	36-54 heures
Paraméthasone	*Betnesol*	10	0	
Bétaméthasone	*Dectancyl*	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone		25-30	0	> 60 heures
Cortrivasol		60	0	

*Molécule de référence

C. Propriétés thérapeutiques

1. Action anti-inflammatoire

- L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire.
- Elle se manifeste dès les faibles doses (de l'ordre de 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisone).
- L'importance de cette propriété varie selon le dérivé, parallèlement à la durée de l'effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou demi-vie biologique (tableau *supra*).
- Les corticoïdes diminuent : 0
  - la production de cytokines pro-inflammatoires ;
  - la synthèse d'autres molécules de l'inflammation et inhibent l'action des molécules d'adhésion ;
  - la différentiation et l'activité anti-infectieuse des macrophages.
- En dehors d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique.
- On retrouve dans cette action également l'effet inhibiteur sur la production de cytokines.

2. Actions anti-allergique et immunosuppressive

Ces deux propriétés requièrent habituellement des posologies plus élevées que celles nécessaires à l'activité purement anti-inflammatoire.

Les corticoïdes diminuent le nombre de lymphocytes T (L_T) circulants, la production, la prolifération et la fonction des L_T-*helper*, -suppresseurs et -cytotoxiques.

2. Action directe sur la transcription

- Interaction avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « *Glucocorticoids-Responsive-Elements* » ou GRE ⇒ activation de la transcription.
- Augmentation de production de protéines anti-inflammatoires IL-10 ou de la protéine IkB.
- Possibilité d'inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE.

3. Action transcriptionnelle indirecte

Action sur les facteurs de transcription AP-1, NF-kB et NF-IL6 qui contrôlent l'expression de gènes de l'inflammation.

C'est le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

F. Pharmacocinétique

1. Absorption

- Absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) rapide et importante, environ 80 % par voie orale après dose unique.
- La prednisolone (*Solupred*) est moins bien absorbée que la prednisone (*Cortancyl*), ce qui pousse plutôt à utiliser la prednisone.
- Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite actif, par 11ß-hydroxylation hépatique.

2. Fixation protéique

- Fixation protéique forte mais variable selon les molécules, 90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone.
- Deux protéines de transport :
  - l'albumine (forte capacité mais faible affinité) ;
  - la transcortine ou « *Cortisol Binding Globulin* » (CBG), alpha 2 globuline (faible capacité mais forte affinité).

3. Métabolisme et élimination : mal connus

- Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11ß-hydroxysteroïde deshydrogénase ainsi que la 20 céto-stéroïde réductase.
- Le métabolisme est dépendant du cytochrome CYP3A4, voie qui peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques.

- Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone.
- Le budésonide (*Entocort*) est résorbé comme les autres corticoïdes mais est presque totalement éliminé par effet de premier passage hépatique, ce qui lui confère une action principalement locale (maladie de Crohn).

G. Interactions

1. Pharmacocinétiques

- Diminution de l'effet des corticoïdes :
  – si association à des inducteurs enzymatiques (*ex.* : rifampicine) – risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone ;
  – si administration avec des pansements gastriques, par absorption digestive du corticoïde.
- Augmentation de l'exposition aux corticoïdes avec des inhibiteurs enzymatiques (comme l'aprépitan, *Emend*, qui est un inhibiteur des récepteurs de type NK1 à la substance P utilisé dans la prévention des nausées induites par les chimiothérapies, en combinaison avec les corticoïdes).
- Augmentation du risque d'effets indésirables du corticoïde si association à des inhibiteurs enzymatiques : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone.
- Diminution de l'effet du lithium : diminution de la lithiémie par augmentation de la clairance rénale du lithium.

2. Pharmacodynamiques

a) Hypokaliémie :

- Augmentation du risque d'hypokaliémie si association à des médicaments hypokaliémiants (*ex.* : diurétiques).
- Augmentation des risques liés à l'hypokaliémie (torsade de pointe si association avec des médicaments allongeant l'espace QT, digitaliques).

b) Équilibre glycémique

Modification de l'effet des hypoglycémiants.

H. Principaux effets indésirables

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Ils sont donc prévisibles
[O] et au moins en partie évitables. En effet leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain. La nature du dérivé, la voie d'administration et la durée du traitement interviennent également dans certains cas.
[O] Il n'y a pas de dose de sécurité pour la toxicité des corticoïdes.

- Ces infections sont souvent paucisymptomatiques, il convient donc d'en assurer la prévention et le dépistage devant toute fièvre inexpliquée, même minime.

a) Bactéries

De type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques.

b) Virus

Herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi (HHV8). On ne débutera pas de corticothérapie (sauf urgence vitale) en cas d'infection virale aiguë type varicelle, par contre en cas de survenue lors d'une corticothérapie en cours on n'interrompra pas la corticothérapie.

c) Parasites

Anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose, etc. Il faut systématiquement faire une recherche, en particulier de l'anguillulose du fait du risque de forme maligne extradigestive, avant la mise sous corticoïdes de populations à risque (Afrique, Antilles par exemple).

3. Manifestations neuropsychiques

Effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques chez certains patients.

4. Complications ophtalmologiques

- Cataracte postérieure sous-capsulaire : complication tardive, mais commune (> 10 %) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé.
- Glaucomes à angle ouvert : plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).
- Kératite herpétique.
- Endophtalmie purulente.

5. Toxicité digestive

- La toxicité digestive des AS n'a rien à voir avec celle des AINS, en particulier à faible dose.
- Il convient cependant de rechercher un terrain à risque (antécédents d'ulcère).
- L'association AS et AINS majore le risque digestif de ces derniers.
- un ulcère gastroduodénal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement anti-ulcéreux approprié.
- Les corticoïdes favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé.

■ Localement (liste non exhaustive) :

– en traitement aigu, souvent avec des dérivés puissants mais à propriétés hormonales importantes, en cas d'allergie en dermatologie, ophtalmologie, ORL (eczéma, conjonctivites entre autres) ;

– en traitement prolongé, dans le traitement de fond de la maladie asthmatique, par inhalation.

■ Cas particulier des dermocorticoïdes dans de nombreuses affections dermatologiques (telles que le psoriasis, les dermatites de contact) :

– les dermocorticoïdes sont répartis en 4 classes, de très fort (1) à faible (4) en fonction de :

• vasoconstriction cutanée (blanchiment) corrélée à l'effet anti-inflammatoire ;

• essais cliniques comparatifs.

– effets recherchés : effet anti-inflammatoire local et effet atrophiant.

Les corticoïdes ne représentent qu'un traitement symptomatique, et non pas étiologique, des affections suscitées. L'interruption du traitement peut donc être associée à un effet rebond se manifestant par une reprise évolutive de la maladie en cause, parfois sur un mode plus sévère. [Q]

2. Règles de prescription

■ Lors d'un traitement court, les risques sont minimes et en dehors de la recherche, par l'interrogatoire de contre-indications on peut se passer d'un bilan.

■ En revanche la prescription d'un traitement prolongé est plus contraignante.

a) Bilan préalable

Il cherche à prévenir les complications correspondant à la décompensation du fait des corticoïdes d'affections sous-jacentes.

Examens	Biologie
Poids Pression artérielle Recherche de foyers infectieux (principalement ORL, stomatologie, etc.) Électrocardiogramme IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire	Hémogramme Ionogramme sanguin Glycémie à jeun Bilan lipidique Examen parasitologique des selles (séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale) Et autres examens en fonction du contexte

Il n'y a pas de contre-indication formelle au traitement par corticoïde si l'indication est incontestable, notion de rapport bénéfice-risque. [Q]

b) Rythme des prises

■ En général : 1 prise matinale (8 heures).

■ Parfois 2 à 3 prises quotidiennes. La prescription en 2/3 de la dose à 8 heures et 1/3 de la dose à 16 heures serait plus proche du rythme de sécrétion physiologique et donc freinerait moins l'axe hypothalamo-hypohyso-surrénalien.

■ Traitement à prise alternée 1 jour sur 2 (posologie double).

Ce schéma a montré son intérêt dans la prévention de certains effets indésirables :

■ freinage de l'axe corticotrope ;

■ aspect cushingoïde ;

■ retard de croissance (pédiatrie) ;

■ risque infectieux.

Mais il ne diminue pas :

■ l'ostéoporose ;

■ la cataracte ;

■ le risque d'insuffisance surrénale aiguë.

Et il peut ne pas contrôler les maladies inflammatoires très évolutives.

c) Posologie

Elle varie en fonction de l'âge et de l'indication :

■ < 10 mg/jour (atteintes inflammatoires articulaires) ;

■ 3 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'enfant) ;

■ 1 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'adulte) ;

■ bolus de méthylprednisolone (*Solumédrol*, 250 à 1 000 mg) dans des pathologies très évolutives avec un risque vital ou fonctionnel à très court terme, comme le rejet aigu de greffe ou le choc anaphylactique.

d) Mesures associées [0]

Elles visent à limiter la toxicité attendue en rapport avec l'hypercortisolisme iatrogène. Elles sont surtout utiles si la durée de traitement est prolongée au-delà de 2 semaines et que la posologie est supérieure à 10 mg/j.

■ Mesures hygiéno-diététiques : régime pauvre en sucre à index glycémique élevé ; limitation des apports sodés ; régime enrichi en laitages et protides ; activité physique régulière (si l'affection l'autorise), régime normocalorique, attention à l'effet oréxigène.

■ Prévention de la déperdition osseuse : fonction de l'état hormonal et squelettique initial. Il est parfois recommandé de faire une ostéodensitométrie osseuse avant le traitement et à 6 mois. Celle-ci comporte :

– au minimum un apport calcique suffisant (1g/j) + vitamine D (800 UI/j). Surtout chez les sujets noirs de peau et l'hiver ;

– si ostéopénie : bisphosphonate (*Étidronate, Didronel*) 400 mg/j, 14 jours tous les 3 mois + 1 g de calcium le reste du temps.

■ On diminue d'environ 10 % tous les 10 jours avec un palier à 20 et à 10 mg de 15 jours.

■ À partir de 10 mg la décroissance est plus lente jusqu'à 7,5 mg, ce qui correspond à la dose de 30 mg d'hydrocortisone (production physiologique de cortisol).

■ En effet à ce seuil il existe un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë spontanée ou déclenchée par un stress (comme une infection où une intervention chirurgicale). Dans ce cas, certains proposent de tester la fonction surrénalienne.

– Dosage de la cortisolémie insuffisant sauf si elle est > 100µg/mL (le matin à 8 heures).

– Test au synacthène : capacité de réponse surrénalienne par l'injection intramusculaire de 250 µg de tétracosactide immédiat (ACTH de synthèse) : fonction normale si à 1 heure la cortisolémie est > 200 µg/L (600 nmol/L).

– Si le test au synacthène est négatif, une opothérapie substitutive par l'hydrocortisone peut être proposée, qui fera également l'objet ultérieurement de tentatives prudentes de sevrage, associé le cas échéant à de la fludrocortisone (fonction minéralocorticoïde).

L'intérêt d'une diminution progressive de la posologie est double :

■ éviter le rebond de la maladie nécessitant la corticothérapie ;

■ éviter l'insuffisance surrénale.

Fiche Dernier tour

AINS

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques à action rapide qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
- Ils représentent en moyenne environ 4 % des prescriptions de pharmacie.
- Malgré leur hétérogénéité chimique, ils ont un mode d'action commun : diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX), par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) dont il existe deux principales isoformes (Cox-1 et Cox-2) *(figure 174-1)*. Les effets indésirables (gastro-toxicité ; effets sur le rein) seraient le fait de l'inhibition de la Cox-1, alors que les propriétés thérapeutiques dépendraient de l'inhibition de la Cox-2.
- Le mécanisme d'action par blocage sélectif de la COX explique une partie des effets indésirables (type manifestation allergiques) liés à l'augmentation compensatrice de la production de leucotriènes, la lipo-oxygénase n'étant pas bloquée *(figure 174-1)*.
- Tous les AINS sont antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. De plus ils interfèrent avec l'agrégation plaquettaire 0. Mais ils ne peuvent être utilisés comme anti-agrégants (sauf le flurbiprofène ou *Cébutid*).
- Ils doivent être utilisés lorsque les antalgiques de niveau 1 sont inefficaces ou contre-indiqués.
- Ils doivent être utilisés à la posologie la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible 0.
- Les effets indésirables des AINS sont centrés sur les complications digestives, rénales et cardiaques. Ces effets indésirables ont été longuement rediscutés, tant pour les AINS classiques que pour les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 (Coxibs). Ils ont conduit à plusieurs évaluations et recommandations qui sont rappelées (et donc opposables) sur le site de l'Afssaps.
- Il faut prescrire un inhibiteur de la pompe à proton à demi-dose (sauf pour l'oméprazole) en cas de facteurs de risque digestifs et de nécessité absolue de prescrire un AINS.
- Contre-indications absolues :
  - allergie à la même classe chimique ;
  - grossesse ;
  - insuffisance hépatique ou rénale sévère ;
  - insuffisance cardiaque sévère ;
  - ulcère gastroduodénal évolutif (compliqué) ;
  - syndrome de Widal ;
  - maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Contre-indications relatives :
  - antécédents ulcéreux, reflux gastro-œsophagien sévère ;
  - néphropathie, insuffisance rénale ;
  - âge > 70 ans ;
  - asthme ;
  - AVK ou maladie hémorragique ;
  - anti-agrégants plaquettaires ;
  - maladie inflammatoire de l'intestin ;
  - enfant atteint de varicelle.

Fiche **Dernier tour**

Corticoïdes

■ Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone – dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde.

■ Les AS sont également des médicaments à action rapide qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

■ Le mécanisme d'action passe par une inhibition de la phospholipase A2 *(figure 174-1)*, ce qui explique qu'il n'y a pas d'augmentation des leucotriènes.

■ Les effets indésirables des AS sont centrés sur les complications métaboliques, osseuses et infectieuses. Le risque digestif est bien moins important qu'avec les AINS, sauf en cas d'association.

■ La connaissance des complications de la corticothérapie permet de mettre en place des mesures de prévention (régime diabétique, pauvre en sel, normocalorique et hyperprotique) et la prescription de traitements associés (potassium, calcium, vitamines D, diphosphonates).

■ Il faut surveiller le traitement pour juger de son efficacité et de sa tolérance. Une attention particulière sera portée sur le dépistage des infections, en particulier chez les populations migrantes pour la tuberculose ou les infections parasitaires.

■ L'arrêt d'une corticothérapie prolongée doit se faire selon un schéma de décroissance progressive.

POUR COMPRENDRE...

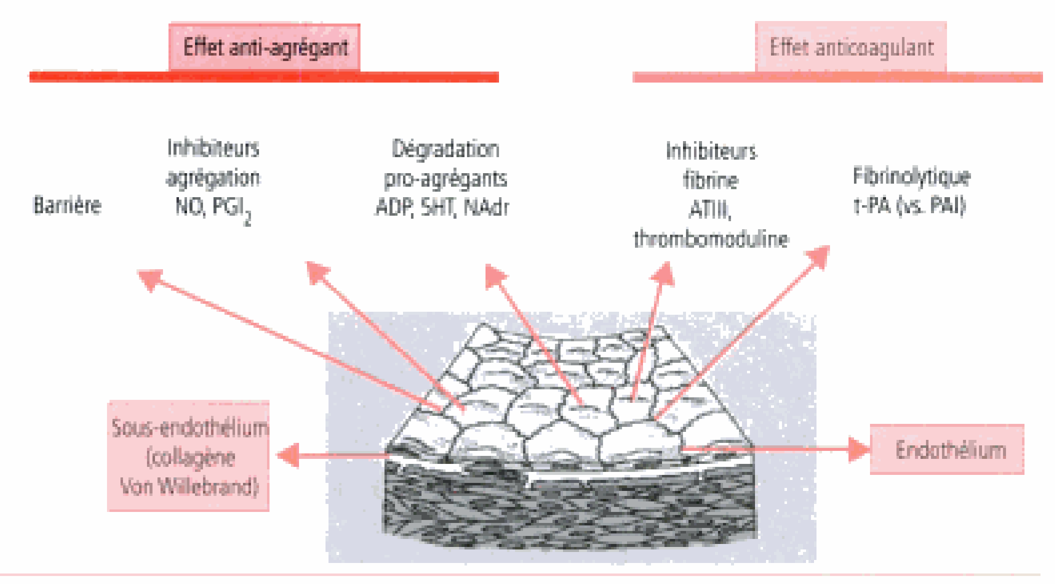


Fig. 175-1. Physiologie de la paroi vasculaire.
NO : monoxyde d'Azote
PGI_2 : prostacycline
ADP : adénosine diphosphate
5HT : sérotonine
NAdr : noradrénaline
ATIII : antithrombine III
t-PA : activateur tissulaire du plasminogène
PAI : inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène

Physiologie

■ Les médicaments intervenant avec les processus de l'hémostase visent tous à prévenir ou traiter la formation des phénomènes de thrombose, soit intra-artérielle soit intraveineuse. On distingue :

– **anticoagulants** : héparines, antivitamine K, antithrombine (hirudine), inhibiteurs du facteur X (danaparoïde), pentasaccharides (fondaparinux) ;

– **thrombolytiques** : streptokinase, urokinase, activateur du plasminogène ;

– **anti-agrégants plaquettaires** : aspirine et AINS, clopidogrel, dipyridamole, anti-GPIIb/IIIa.

■ Les modes d'action de ces différents antithrombotiques doivent être connus pour comprendre les modalités de leur surveillance, le dépistage et le traitement de leurs complications (hémorragiques en particulier).

■ La plupart des médicaments antithrombotiques représentent l'exemple même des médicaments à faible marge thérapeutique car ils exposent en permanence au risque de complications hémorragiques.

■ Ce risque est d'autant plus important que ces médicaments sont souvent associés pour un maximum d'efficacité, mais au prix d'une complexité accrue concernant leur pharmacocinétique et leur surveillance, et d'une fréquence également majorée d'effets secondaires.

vation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate. Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.

■ L'action du complexe AT III-héparine est dirigée contre la thrombine et contre le facteur Xa (facteur Stuart activé).

■ L'activité antithrombine (IIa) empêche l'extension de la thrombose en agissant contre la thrombine formée au voisinage du caillot.

■ L'activité anti-Xa prévient l'apparition de la thrombose en empêchant l'apparition de thrombine circulante.

■ Il y a donc une action anticoagulante immédiate.

■ Pas de résorption par voie orale, d'où une utilisation parentérale exclusive.

■ Les héparines ne passent pas la barrière placentaire.

■ On distingue les **héparines non fractionnées** (HNF) ou « standards » et les **héparines de bas poids moléculaire** (HBPM). Les HNF possèdent une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa, tandis que les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante.

2. Héparines non fractionnées

a) Pharmacocinétique : résorption, diffusion, élimination

■ L'héparine n'est pas résorbée après administration digestive ou perlinguale. Elle ne peut être administrée que par **voie intraveineuse** (héparine) ou **sous-cutanée** (calciparine). Par voie intraveineuse, l'effet anticoagulant est immédiat.

■ Pas d'administration par voie intra-musculaire. 0

■ L'héparine ne doit pas être associée à d'autres substances dans les flacons de perfusion ou dans les seringues d'injection (risque de formation de complexes insolubles).

■ L'héparine ne franchit ni le péritoine, ni la plèvre, ni les méninges, ni le placenta. Elle ne passe pas dans le lait.

■ L'héparine est dégradée par le foie et est éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 60 à 90 min. Cette demi-vie dépend en fait de la dose, le métabolisme étant dose-dépendant, elle passe à 150 min avec les fortes doses.

b) Formes pharmaceutiques - Présentation

Il existe des sels d'héparinate de sodium, de calcium et de magnésium.

■ **Sels de sodium** : héparine sodique
- réservés à la voie intraveineuse ;
- titrés à 5 000 UI/mL.

■ **Sels de calcium** : héparine calcique, *Calciparine*
- réservés à la voie sous-cutanée.
- titrés à 25 000 UI/mL.

c) Modes d'administration - Posologies

- **En traitement curatif :** l'objectif est de maintenir une concentration d'héparine circulante efficace. L'héparine peut être administrée selon deux modalités :
  - **perfusion intraveineuse continue** (héparine sodique) : assure une héparinémie constante et représente la meilleure méthode. Dose de charge initiale de 50 UI/kg, puis perfusion de 15 à 25 UI/kg/heure, adaptée en fonction des résultats biologiques, soit environ 500 UI/kg/24 heures. Le premier contrôle est fait 4 à 6 heures après le début de la perfusion, puis à n'importe quel moment ;
  - **injections sous-cutanées** (héparine calcique) : toutes les 8 ou 12 heures, soit 0,4 mL trois fois par jour pour un adulte de 70 kg, équilibrées selon les examens.
- **En traitement préventif :** L'héparine calcique est administrée par voie sous-cutanée toutes les 8 ou 12 heures à raison de 5 000 UI par injection, soit 0,2 mL 2 à 3 fois par jour.

d) Surveillance biologique

Elle ne s'effectue que lorsque l'héparine est utilisée à doses curatives. Elle repose sur deux types de tests :

- Temps de céphaline activé (TCA)
  - explore l'ensemble de la coagulation à partir de la voie endogène ;
  - très utilisé, sensible et reproductible ;
  - l'allongement recherché doit être 1,5 à 3 fois le temps du témoin pour une efficacité satisfaisante. Valeurs « normales » du TCA (temps du témoin) : entre 36 et 40 sec. Si l'activateur est le kaolin, on parle de TCK.
- Temps de Howell
  - test le plus couramment utilisé en France ;
  - l'allongement recherché doit être 2 à 3 fois le temps du témoin. Valeurs « normales » du temps de Howell (temps du témoin) : entre 1 min et 2 min 30 sec ;
  - le dosage de l'**héparinémie** reflète la sensibilité *in vivo* d'un individu à l'héparine. Il doit se situer entre 0,3 et 0,6 UI/mL de plasma.

e) Indications

- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :
  - **en traitement préventif** : administration de 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les 8 heures (actuellement, les HBPM sont préférées dans cette indication) ;
  - **en traitement curatif** : héparinothérapie intraveineuse initialement, puis sous-cutanée avec relais par les antivitamines K (les HBPM sont préférées pour le traitement curatif des thromboses veineuses).

■ La durée de vie de l'activité biologique anti-Xa permet une seule injection par 24 heures.

c) Formes pharmaceutiques – Présentation

Cinq produits sont actuellement sur le marché, pour la **voie sous-cutanée**.

■ Nadroparine calcique (*Fraxiparine*, *Fraxodi*).

– *Fraxiparine* :

• 2 850 UI anti-Xa/jour en traitement préventif des chirurgies à risque thrombogène modéré, ou 38 à 57 UI anti-Xa/kg/jour pour des risques plus importants ;

• 85 UI anti-Xa/kg × 2 par jour en traitement curatif.

– *Fraxodi* : 170 UI anti-Xa/24 heures, en une injection sous-cutanée, uniquement en traitement curatif.

■ Daltéparine sodique (*Fragmine*) :

– 2 500 à 5 000 UI anti-Xa/jour en une injection en traitement préventif ;

– 120 UI anti-Xa/kg × 2 par jour en traitement curatif, en particulier dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q ITEM 132.

■ Énoxaparine sodique (*Lovenox*)

– 2 000 à 4 000 UI anti-Xa/jour en une injection en traitement préventif ;

– 100 UI/kg × 2 par jour en traitement curatif.

■ Réviparine (*Clivarine*)

– 1 432 à 3 436 UI anti-Xa/jour en une injection en traitement préventif ;

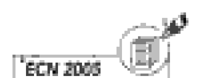
– 71 UI anti-Xa/kg × 2 par jour en traitement curatif.

■ Tinzaparine sodique (*Innohep*)

– 2 500 à 4 500 UI anti-Xa/jour en une injection en traitement préventif ;

– 175 UI anti-Xa/kg/24 heures en une injection en traitement curatif.

d) Indications



■ Prophylaxie de la maladie thromboembolique* ITEM 30.

■ Traitement curatif des thromboses veineuses (il faut noter que dans cette indication le traitement repose sur une ou deux injections en fonction de la molécule) ITEM 135.

■ Embolies pulmonaires de faible ou moyenne gravité.

■ Angor instable et infarctus sans ondes Q ITEM 132.

■ Prévention de la coagulation du circuit d'hémodialyse.

e) Contre-indications

■ Ce sont les mêmes qu'avec les HNF, plus si clairance de la créatinine < 30 mL/min.

■ Une vigilance particulière sera apportée à la fonction rénale, notamment chez le sujet âgé.

O Conduite à tenir en cas de TIH de type 2 :

- **arrêt immédiat** de l'héparine sous toutes ses formes.
- prélèvement pour la mise en évidence dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine utilisée et pour le dosage par ELISA des anticorps anti-PF4.
- l'introduction (ou la poursuite) d'un traitement par AVK est formellement contre-indiquée, car peut être responsable d'aggravation des phénomènes thrombotiques avec en particulier des nécroses cutanées extensives. Il faut attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000/mm^3 pour introduire les AVK. Si le patient doit être anticoagulé, il faut introduire un héparinoïde (danaparoïde, *Orgaran*) ou un antithrombine direct (hirudine).
- O la **prévention** de cet accident est la **surveillance bi- ou tri-hebdomadaire du taux de plaquettes**, avec arrêt immédiat de l'héparine en cas de thrombopénie et le **relais héparine-AVK très précoce** (introduction des AVK en même temps que l'héparine, mais il est recommandé de poursuivre l'héparine pendant 5 jours au minimum).

– La survenue d'une thrombose sous héparine peut être due à une thrombopénie à l'héparine, un sous-dosage héparinique ou un déficit congénital en antithrombine III.

c) Autres complications (surtout avec les HNF)

- Allergie : éruption prurigineuse, hyperéosinophilie.
- Ostéoporose avec un traitement héparinique de plusieurs mois.
- Alopécie (traitement prolongé).
- Cytolyse hépatique (rare).
- Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie (très rare).

B. Les anticoagulants non hépariniques

1. Hirudine

a) Mécanisme d'action – Pharmacologie

- L'hirudine est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.
- Demi-vie courte, administration intraveineuse uniquement.
- Métabolisme par le rein.

b) Présentation

Ce sont des analogues recombinants :

- lépirudine (*Refludan*) ;
- désirudine (*Revasc*).

c) Surveillance du traitement

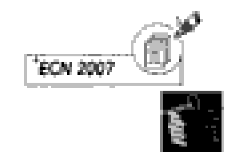
Par le TCA : l'allongement doit être 1,5 à 3 fois le temps du témoin.

- Administration **sous-cutanée**.
- Biodisponibilité proche de 100 %. L'élimination est uniquement rénale avec un temps de demi-vie de 17 à 21 heures, autorisant une seule administration quotidienne.
- **Indications** : traitement préventif des événements thromboemboliques en chirurgie orthopédique.
- **Risque hémorragique** : La prudence s'impose en présence d'une insuffisance rénale, chez le sujet âgé ou si le poids du patient est inférieur à 50 kg.

b) Idraparinux (en phase III)

La modification des radicaux du groupe pentasaccharidique a permis d'augmenter l'affinité pour l'antithrombine et de prolonger considérablement la durée de vie du produit. L'idraparinux permet une administration hebdomadaire.

- Administration **sous cutanée**.
- Temps de demi-vie de 160 heures.



C. Prescription et surveillance d'un traitement par antivitamine K*

- Les grandes règles de la prescription d'un traitement par antivitamine K telles que rappelées par l'Afssaps (http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filtrpsc/lp040101.htm) et les principales informations nécessaires à la prescription et à la surveillance d'un traitement par AVK (http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/5704c.htm) sont disponibles aux adresses ci-jointes.
- Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants indirects parce qu'ils interviennent dans la synthèse hépatique de plusieurs protéines plasmatiques responsables de la coagulation.
- Ils agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K- dépendants :
  - prothrombine (II) ;
  - proconvertine (VII) ;
  - facteur antihémophilique B (IX) ;
  - facteur Stuart (X) ;
  - protéine C ;
  - protéine S.
- Ce mode d'action explique le **temps de latence entre la 1re administration et l'apparition de l'effet thérapeutique**, ainsi que le temps de latence entre l'arrêt du traitement et la disparition de l'effet anticoagulant.

0

- Les AVK sont les seuls anticoagulants administrables par **voie orale** et utilisables **en traitement de longue durée**. On distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique :
  - **dérivés coumariniques** : coumadine ou warfarine et acénocoumarol ;
  - dérivés de l'indanédione : fluindione.

1. Pharmacocinétique : résorption, diffusion, élimination

- Résorption digestive presque complète et rapide. Forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique ; seule la forme libre est active.
- Passage transplacentaire.
- Métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique.
- Demi-vie variable selon l'AVK utilisé : courte avec l'acénocoumarol (8-10 heures), longue avec la coumadine (35 heures) et la fluindione (30 heures).

2. Formes pharmaceutiques – Présentation

a) Dérivés coumariniques

- Acénocoumarol (*Sintrom*).
- Warfarine (*Coumadine*).
- Tioclomarol (*Apegmone*).

b) Dérivés de l'indanédione

- Phénindione (*Pindione*).
- Fluindione (*Préviscan*).

Ces différentes substances ont des délais et des durées d'action variables. La durée d'action indique le mode d'administration en 1 ou 2 prises quotidiennes selon le médicament utilisé.

Durée d'action	Dénomination commune	Début d'action (h)	Durée d'action (h)	Nombre de prises/24 h
Courte	Phénindione	18-24	48-96	1 à 2
Moyenne	Acénocoumarol Fluindione Tioclomarol	24-48	48-96 48-72 48-96	1
Longue	Warfarine	36	96-120	1

N.B. : La préférence va actuellement aux AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine) qui permettent d'obtenir des concentrations plus stables sur le nycthémère et une seule prise quotidienne.

3. Surveillance biologique

a) Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

- Explore les facteurs II, VII, X mais aussi le facteur V, non sensible aux AVK ; n'explore pas le facteur IX.
- Exprimé en pourcentage du temps normal de coagulation (11 à 13 sec).
- Doit être compris entre 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace.
- Ne doit plus être utilisé aujourd'hui, l'INR devant être la référence. 0

b) INR (International Normalized Ratio) : test de référence

Les thromboplastines utilisées comme réactifs pour déterminer le TP sont différentes d'un laboratoire à l'autre, ce qui conduit parfois à des résultats très différents pour un même sérum entre deux laboratoires.

$$\text{INR} = \frac{(\text{temps de Quick du malade})^{\text{ISI}}}{(\text{temps de Quick du témoin})}$$

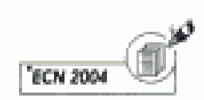
ISI : *International Standardized Index*

- L'INR est défini comme le rapport du TP du malade sur le TP du témoin, élevé à la puissance ISI.
- ISI est par définition égal à 1 pour la thromboplastine officielle, référence internationale. Chaque laboratoire fournit l'ISI correspondant à sa propre thromboplastine.
- L'INR permet donc de **standardiser** les résultats du TP et de supprimer les variations dues aux différents réactifs. **L'INR**, permettant un contrôle plus rigoureux du traitement hypocoagulant, **doit être utilisé de préférence au TP**.
- En l'absence d'AVK, la valeur de l'INR est de 1. L'INR augmente avec la dose d'AVK. Pour obtenir un niveau moyen d'anti-coagulation, l'INR doit être compris entre 2 et 3. Dans certains cas, à haut risque thrombogène, l'INR sera maintenu entre 3 et 4,5. Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente avec l'INR et il augmente de façon exponentielle au-dessus de 3.
- Zones thérapeutiques :
  - INR entre 2 et 3 : prévention des embolies artérielles en cas de AC/FA, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires ITEM 236 ;
  - INR entre 3 et 4,5 : prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

Bien que ce ne soit pas un test de surveillance du traitement aux AVK, ces médicaments allongent le TCA.

4. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont indiquées dans le tableau ci-dessous.



Potentialisation	Inhibition
Antifungiques azolés (*Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole*)	Colestyramine (*Questran*)
Amiodarone	Sucralfate
Allopurinol	Barbituriques*
Fluoroquinolones	Rifampicine
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Carbamazépine (*Tegretol*)
Aspirine	Griséofulvine
Sulfamides hypoglycémiants	Phénytoïne
Sulfamides antibactériens	Aliments riches en vitamine K
Fibrates	Ethinyl-œstradiol
Statines	

a) Médicaments potentialisant l'efficacité des AVK

- Par diminution de la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ou par diminution de sa résorption intestinale (huile de paraffine).
- Par déplacement de l'AVK liée à l'albumine, donc par augmentation de la fraction libre active (clofibrate-sulfamide-AINS).
- Par inhibition du métabolisme hépatique des AVK (azolés).
- Par inhibition de l'agrégation plaquettaire, induisant un trouble de l'hémostase primaire qui s'ajoute à celui de la coagulation (aspirine).

b) Médicaments diminuant l'efficacité des AVK

- Par diminution de leur résorption intestinale (anti-acides, laxatifs, *Questran*).
- Par augmentation de leur métabolisme hépatique, par induction enzymatique (barbituriques, *Tégrétol*, carbamates, griséofulvine, rifampicine).

> *N.B.* : une alimentation riche en vitamine K (en particulier : foie, choux, épinards) diminue l'efficacité des AVK. Conseiller d'avoir un régime régulier. La dose d'AVK sera fonction de l'apport alimentaire en vitamine K de chaque patient.
>
> Les associations avec les anti-agrégants plaquettaires sont à déconseiller sauf indications particulières.

5. Indications

En pratique, il convient de **vérifier dans le dictionnaire *Vidal*** s'il n'existe pas d'interférence lors de tout traitement concomitant aux AVK. 0

Indications des AVK 
Les AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Les indications validées par des études cliniques ou un consensus professionnel sont les suivantes :
Cardiopathies emboligènes Prévention des complications thromboemboliques de : - fibrillations auriculaires ITEM 236 - valvulopathies - prothèses valvulaires (toutes n'ont pas le même risque) - infarctus compliqués
Infarctus du myocarde ITEM 132 Prévention des complications thromboemboliques Prévention des récidives en cas d'intolérance à l'aspirine
Maladies thromboemboliques veineuses ITEMS 50, 135, 283 Prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire et prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine Déficit acquis en antithrombine III, en protéine C
Prévention des thromboses sur cathéter

Source Afssaps : http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/5704c.htm

6. Contre-indications

- Tous les troubles de l'hémostase.
- Toute lésion hémorragique (ulcère évolutif, tumeurs digestives ou rénales, angiomes, anévrisme intracérébral).
- Accident vasculaire cérébral récent hémorragique.
- Péricardite liquidienne.
- Femme enceinte ou allaitante (effet tératogène).
- Précautions d'emploi si antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, chez le sujet âgé, etc. À discuter en fonction du rapport risque/bénéfice potentiel.

7. Accidents des AVK

Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents (5 à 10 % des sujets traités).

a) Complications hémorragiques ITEMS 244, 290

Elles peuvent être dues à une hypocoagulabilité excessive, mais aussi à une lésion locale qu'il faut chercher en dehors de toute hypocoagulabilité excessive.

- **Accidents mineurs** (ont une valeur d'alarme) :
  - gingivorragies ;
  - epistaxis ;
  - ecchymoses spontanées.
- **Accidents majeurs** : leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance. On considère que leur fréquence est de 1 % par an.
  - Hémorragies du système nerveux central : essentiellement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, les hématomes intracérébraux ou sous-duraux. Ce sont les localisations les plus graves ITEM 244.
  - Hémorragies oculaires : également graves car elles compromettent le pronostic fonctionnel.
  - Hémorragies digestives : surtout gastroduodénales, elles doivent faire rechercher une cause locale et la prise de médicaments associés (aspirine et corticoïdes) ITEM 290.
  - Hématomes : peuvent être de siège varié, gaine du psoas ou des droits, périrénaux, sous-cutanés.
  - Autres accidents majeurs : hémorragies surrénaliennes gravissimes, hémarthrose, hémorragies du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngées, rétropéritoine, hémopéricarde, épistaxis grave.

b) Complications non hémorragiques

Peu fréquentes, surtout liées aux dérivés de l'indanédione : rashs cutanés, diarrhées, réactions fébriles, surtout manifestations immuno-allergiques avec insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique et/ou médullaire.

c) En cas de surdosage en AVK

Selon le risque :

- interruption temporaire ;
- administration de la fraction PPSB du plasma (*Kaskadil*) à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente ;
- en cas d'accidents mineurs, administration de vitamine K en injection intraveineuse (1 à 2 mg IV).

8. Relais du traitement héparinique par les AVK

- Il est fondamental de maintenir l'hypocoagulabilité pendant le relais héparine-AVK.
- L'héparine ne peut être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques :
  – arrêt de l'héparine après 2 INR ≥ 2, sur 2 dosages consécutifs à 24 heures d'intervalle
  – en règle générale il est recommandé de maintenir un chevauchement de 5 jours avant d'interrompre l'héparine.
- Exemple :
  – **J1 :** mise en route *Préviscan*, 1 cp/jour et héparine pleine dose ;
  – **J2 ou J3 :** INR trop bas (< 2) : poursuivre héparine à la même dose, *Préviscan*, 1 cp 1/4 et nouveau test à J5 ;
  – **J2 ou J3 :** INR trop haut (> 4 ou 5) : arrêt héparine, arrêt de *Préviscan* 24 heures, puis reprise à 1/2 ou 3/4 cp ;
  – **Nouveau test à J5** : INR dans la zone voulue : arrêt de l'héparine, continuer *Préviscan*, 1 cp/jour ;
  – **Nouvel INR dans trois semaines.**
- Un carnet de surveillance du traitement par AVK est remis au malade ; on insiste particulièrement sur la surveillance régulière de l'INR (toutes les deux à trois semaines tout au long du traitement).

9. Information aux patients

Informez et éduquez votre patient 
Le bon usage des AVK dépend également du patient lui-même, qui doit connaître : - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit - son INR cible - les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement - le risque lié à l'automédication - les signes annonciateurs d'un surdosage
Le carnet d'information et de suivi prévu dans l'autorisation de mise sur le marché des AVK rappelle les règles de bon usage et permet au patient : - de disposer des résultats d'INR - de toujours signaler la prise d'AVK à son médecin, pharmacien, biologiste, chirurgien dentiste, kinésithérapeute ou infirmier(ère)
Vos patients trouveront des informations pratiques concernant l'utilisation des AVK dans la notice se trouvant dans chaque boîte de traitement

Source Afssaps : http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/5704c.htm

II. THROMBOLYTIQUES

A. Prescription et surveillance d'un traitement par thrombolytique

1. Mécanisme d'action – Pharmacocinétique

Les thrombolytiques lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène. La plasmine a une action protéolytique à la fois sur la fibrine et le fibrinogène.

La lyse de la fibrine et du fibrinogène entraîne un effondrement progressif du fibrinogène sérique, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF), ainsi qu'une chute partielle des facteurs V et VIII.

2. Produits disponibles

Il existe deux familles de thrombolytiques (1re et 2e générations) :

a) Thrombolytiques de 1re génération

- Streptokinase (*Streptase*, *Kabikinase*).
- Urokinase (*Urokinase*).

La *Streptase*, obtenue à partir d'enzymes d'origine streptococcique, est immunogène.

b) Thrombolytiques de 2e génération

- rt-PA = altéplase (*Actilyse*) : produit « recombinant » activateur du plasminogène.
- tPa-TNK = ténectéplase (*Métalyse*) : s'administre en bolus intraveineux unique.
- Rétéplase (*Rapilysin*).

Les produits sont employés par **voie intra-veineuse**.

3. Indications

- Infarctus du myocarde à la phase aiguë ITEM 132.
- Embolie pulmonaire massive ITEM 135.
- Ischémie aiguë des membres inférieurs.

4. Contre-indications

D

Toute lésion susceptible de saigner est une contre-indication à l'usage des thrombolytiques.

a) Contre-indications absolues

- Pathologie intracrânienne : néoplasie, anévrisme, chirurgie ou traumatisme récent, AVC < 2 mois.
- Péricardite, endocardite.
- HTA non contrôlée.
- Rétinopathie proliférante, chirurgie oculaire récente.
- Intervention chirurgicale < 10 jours (chirurgie cérébro-médullaire < 2 mois).
- Ulcère gastroduodénal évolutif.
- Ponction récente (< 24 à 48 heures) d'une artère ou d'un organe sans possibilité de compression.
- Présence d'une hémorragie extériorisée.
- Tumeur maligne.
- Dissection aortique.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Troubles importants de la crase sanguine.
- *Post-partum* immédiat, grossesse.

Spécifiques à la streptokinase :

- Traitement par la même molécule et infection streptococcique dans les 6 mois.
- Allergie connue.

b) Contre-indications relatives

- Âge > 75 à 80 ans : on juge surtout le terrain et l'état physique du patient.
- Chirurgie assez récente (15 jours).
- Ponction assez récente (< 24 à 48 heures) dans un territoire compressible.
- Antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastroduodénal.
- Massage cardiaque externe vigoureux.
- Prothèse vasculaire en Dacron.
- Dysfonction hépatique.

5. Accidents

O **Le risque est essentiellement hémorragique** avec saignements aux points de ponction (parfois hématomes très importants), hématémèse, hémorragies intracrâniennes.

En cas d'hémorragie grave, le traitement fibrinolytique peut être neutralisé en utilisant les antifibrinolytiques :

- aprotinine (106 U/10 kg de poids) ;
- acide tranexamique (*Exacyl*) 10 mg/kg en IV.

III. INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE

A. Prescription et surveillance d'un traitement par anti-agrégant

- Les anti-agrégants plaquettaires comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- Dans certaines situations à risque (antécédents d'ulcères, traitements anti-agrégant et anticoagulant combinés), il est souhaitable de s'assurer de l'absence de contre-indications digestives. O

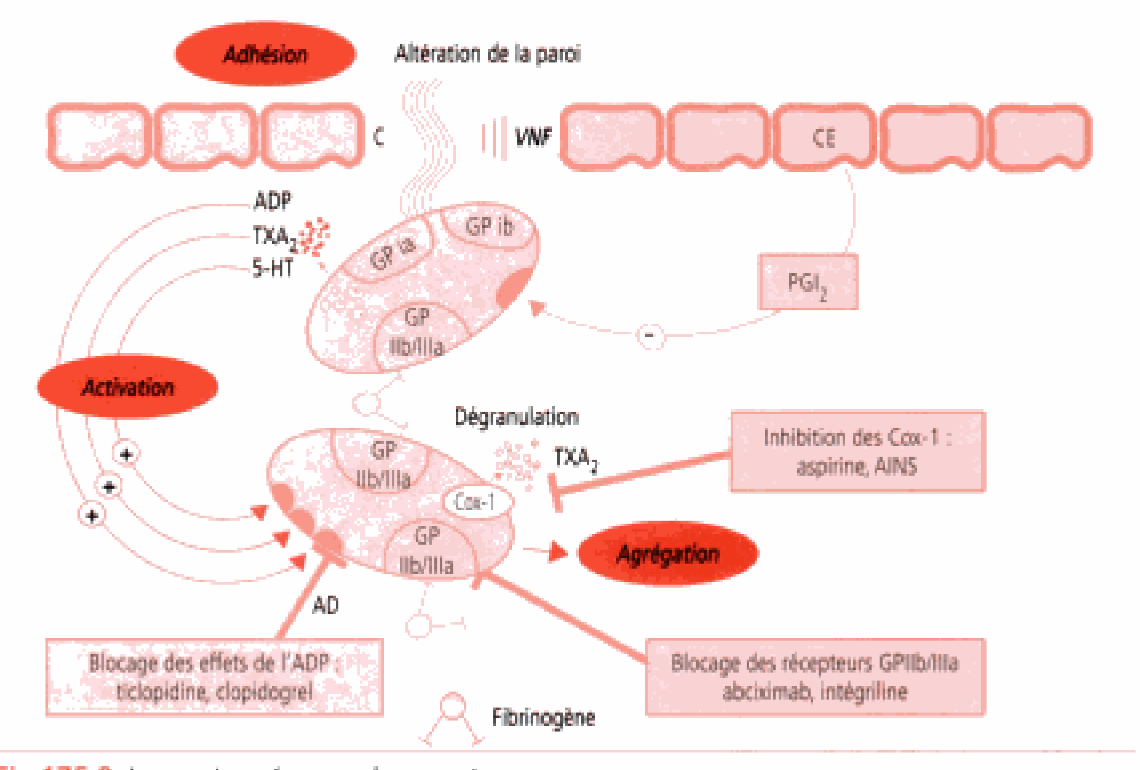


Fig.175-3. Les anti-agrégants plaquettaires.
Pharmacologie expérimentale et clinique, par BG. Katzung. Piccin, 2000, 7[e] édition.

1. Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire (Cox-1)

L'inhibition de la Cox-1 peut être irréversible (aspirine) ou réversible (AINS).

a) Mécanisme d'action – Pharmacocinétique

- L'aspirine induit une inhibition irréversible de :
  – la Cox plaquettaire : à l'origine de la synthèse de thromboxane A2 pro-agrégant.

– la Cox endothéliale : à l'origine de la synthèse de prostacycline, anti-agrégant.

■ L'effet anti-agrégant de l'aspirine persiste pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes, qui est de 7 jours environ. 0

■ L'aspirine subit un très intense métabolisme de premier passage hépatique.

■ Elle est hydrolysée au niveau du sang et des tissus par les estérases en acide salicylique et acide acétique.

■ Aux très faibles doses d'aspirine (30 mg/jour), l'aspirine est ainsi presque complètement métabolisée lors de son premier passage hépatique et seul son métabolite l'acide salycilique (inhibiteur lui-même aussi mais de manière réversible de la Cox-1) se retrouve présent dans la circulation systémique.

■ Aux doses fortes d'aspirine, l'inhibition de la cyclo-oxygénase n'est plus sélective de la cyclo-oxygénase plaquettaire.

■ L'effet anti-agrégant des AINS est moins clair que pour l'aspirine, et de plus leur action sur les plaquettes est réversible en moins de 24 heures.

■ Le seul AINS utilisé en France comme anti-agrégant est le flurbiprofène (*Cébutid*) à la dose de 1 cp de 50 mg toutes les 12 heures, bien que le niveau de preuve de son efficacité soit faible.

b) Indications

■ L'aspirine en tant qu'anti-agrégant plaquettaire est indiquée dans la prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose* :



– prévention secondaire après un infarctus du myocarde ;

– prévention des accidents ischémiques cérébraux en cas de lésions athéroscléreuses des vaisseaux cérébraux (carotides en particulier).

■ Les doses préconisées sont comprises entre 75 mg et 325 mg/jour.

c) Accidents 0

■ Aux doses usuelles, le principal effet indésirable est l'intolérance gastrique : la toxicité gastrique de l'aspirine est responsable de gastralgies et surtout d'une gastrite érosive exposant au saignement gastrique pouvant se manifester sous forme d'hématémèse ou méléna. 0

■ Aux doses anti-agrégantes, l'aspirine n'induit pas les effets indésirables observés avec les plus fortes doses.

Une petite augmentation des pertes sanguines dans les selles est couramment associée à l'administration d'aspirine.

d) Interactions médicamenteuses

Aux faibles doses utilisées pour l'effet anti-agrégant, les seules interactions à considérer sont les suivantes :

■ augmentation du risque hémorragique en association avec les héparines et les AVK ;

– céphalées, vertiges ;
– allergie.

b) Dipyridamole (Persantine, Cleridium)

■ Son effet anti-agrégant plaquettaire semble lié à **l'inhibition des phosphodiestérases** plaquettaires responsables d'une augmentation d'AMP cyclique qui provoquerait une inhibition de la phospholipase A2.

■ Il possèderait également une activité **d'inhibition du recaptage érythrocytaire de l'adénosine** en entraînant une élévation de l'adénosine extracellulaire qui pourrait être responsable de l'activité anti-agrégante plaquettaire.

■ Bien qu'il soit très actif *in vitro*, il s'est avéré peu actif *in vivo* aux doses utilisables et n'apporte d'efficacité qu'en association avec l'aspirine ou avec les AVK.

■ Une association de dipyridamole 200 mg et d'aspirine 25 mg est commercialisée sous le nom d'*Asasantine* mise sur le marché avec l'indication de prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

■ C'est également à fortes doses un vasodilatateur coronaire, par inhibition de la dégradation de l'adénosine.

■ Temps de demi-vie de 12 heures. Métabolisé par voie hépatique, il est éliminé par voie fécale.

■ Indications :
– prévention des accidents thromboemboliques systématiques
– prévention de l'AVC ;
– adjuvant du traitement de la maladie coronaire.

■ Effets secondaires :
– vasodilatation, flush ;
– allergie cutanée ;
– calculs biliaires ;
– crises angineuses par « vol coronaire » ;
– céphalées, troubles digestifs.

■ Contre-indications :
– hypersensibilité ;
– antécédent de lithiase biliaire due au produit.

3. Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène sur les plaquettes

Ces anti-agrégants plaquettaires, en **empêchant la liaison du fibrinogène**, du facteur Von Willebrand **aux récepteurs GPIIb/IIIa** des plaquettes activées, bloquent la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire.

a) Les produits

■ Abciximab (*Réopro*) :
– **anticorps monoclonal** administré (en association à l'héparine et à l'aspirine) par **voie intra-veineuse** ;

– après administration d'un bolus intra-veineux, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre diminuent très rapidement, vraisemblablement par fixation rapide sur les récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes, avec une phase initiale dont la demi-vie est inférieure à 10 minutes et une phase secondaire dont la demi-vie est d'environ 30 minutes ;

– la fonction plaquettaire se rétablit en 48 heures, bien que la molécule reste liée aux plaquettes dans la circulation sanguine pendant 15 jours ou plus.

- Eptifibatide (*Integrelin*) :

– **Heptapeptide cyclique** dérivé d'une protéine issue de venin de crotale, administré par **voie intra-veineuse**. Il présente alors une cinétique linéaire ;

– Sa demi-vie est en moyenne de 2h30 et il est éliminé par voie rénale.

- Tirofiban (*Agrastat*) :

– molécule de synthèse administrée par voie intra-veineuse ;

– la demi-vie d'élimination est en moyenne de 1h30, et est allongée en cas d'insuffisance rénale. Il est éliminé par voies rénale et fécale.

b) Indications

- Infarctus du myocarde (*Réopro*).
- Syndrome coronarien aigu, dont infarctus sans onde Q (= non transmural) (*Integrelin, Réopro*).
- Angioplasties coronaires.

c) Effets secondaires

- Hémorragies graves.
- Thrombopénies sévères.
- Allergie.

> *N.B. :* Une hémorragie ou une thrombopénie sévères doivent faire arrêter le traitement immédiatement. Le traitement est symptomatique.

O *d) Contre-indications*

- Hypersensibilité connue.
- Syndrome hémorragique.
- Tumeur.
- Processus expansif intracrânien.
- Thrombopénie.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Fiche **Dernier tour**

Prescription et surveillance d'un traitement anti-thrombotique

ANTICOAGULANTS

Héparine

On distingue l'héparine standard, non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

- administration soit par voie veineuse (héparine), soit par voie sous-cutanée (calciparine et HBPM), pas par voie intramusculaire 0 ;
- par voie intraveineuse, effet anticoagulant immédiat ;
- l'héparine est dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 30 à 150 min ;
- les HBPM sont principalement éliminées par le rein. Leur demi-vie d'élimination autorise une à deux administrations par jour par voie sous-cutanée ;
- l'héparine active l'action de l'antithrombine III ; les HBPM n'ont qu'une activité anti-Xa.

Usage et précautions d'emploi : indications thérapeutiques :

- prévention des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, prévention primaire et secondaire (HBPM ++) ;
- pathologie coronarienne : angor instable, infarctus du myocarde, angioplastie et *stents* ;
- circulation extra-corporelle ;
- chirurgie vasculaire ;
- coagulation intra-vasculaire ;
- oblitération artérielle aiguë des membres ;
- accident vasculaire cérébral d'origine embolique ;
- substitution aux AVK lors de la grossesse.

Dans tous les cas la durée d'administration de l'héparine ou des HBPM ne doit pas excéder 10 jours.

Adaptation posologique :

- temps de céphaline activé (TCA, prolongation 2 à 3 fois/témoin pour une efficacité satisfaisante) ;
- test d'activité anti-Xa : traitement curatif : 0,6 à 0,8 u/mL, traitement préventif 0,2 à 0,6 u/mL, ne se fait pas dans les utilisations prophylactiques ;
- HBPM : adaptation posologique en fonction de la fonction rénale.

Contre-indications :

- contre-indications absolues 0 :
  - péricardite, dissection aortique ;
  - endocardite ;
  - AVC hémorragique ;
  - ulcère gastroduodénal récent ;
  - rétinopathie diabétique ;
  - syndrome hémorragique majeur ;
  - antécédents de thrombopénie à l'héparine ;

Fiche **Dernier tour**

- contre-indications relatives (imposant une adaptation des doses) :
  - insuffisance hépatique ou rénale modérée 0 ;
  - grand âge ;
  - HTA sévère.

Effets indésirables :

- hémorragique :
  - fréquence < 5 % ;
  - risque fonction de la dose, favorisé par : lésion préalable, association avec anti-agrégants, thrombolytiques ou antithrombines, surdosage 0 ;
  - antidote de l'héparine, le sulfate de protamine ;
- thrombopénie :
  - par lyse plaquettaire, d'intensité modérée ;
  - de mécanisme immuno-allergique (1 % des cas, entre le 5e et le 15e jour, moins fréquente avec HBPM), conséquence d'une agrégation plaquettaire ;
  - peut entraîner des amputations, des infarctus, des thromboses cérébrales par exemple ;
  - arrêt de l'héparine si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm^3 ou en baisse rapide ;
  - surveillance des plaquettes toutes les 48 heures 0 et relais AVK précoce 0 ;
  - conduite à tenir :
    - arrêt immédiat de l'héparine ; relais par les HBPM contre-indiqué 0 ;
    - recherche dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine ;
    - traitement par AVK formellement contre-indiqué ;
    - attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000 pour introduire les AVK ;
    - si le patient doit être anticoagulé : héparinoïde (danaparoïde : *Orgaran*) ou antithrombine direct (hirudine).
- ostéoporose, allergie.

antivitamines K

Deux groupes :

- les dérivés coumariniques : coumadine (warfarine dans les pays anglo-saxons), acénocoumarol (*Sintrom*) ;
- les dérivés de l'indanédione : fluindione (*Préviscan*).

Propriétés pharmacocinétiques :

- bonne résorption orale ;
- fixation aux protéines > 95 % ;
- élimination par métabolisme hépatique (interactions médicamenteuses) ;
- demi-vie d'élimination variable : courte (acénocoumarol 8-10 h), ou longue (*Coumadine*, fluindione 30-35 h).
- obtention d'un état d'équilibre : 4 et 5 demi-vies après modification de posologie 0.

Adaptation posologique 0 :

- adaptation de la dose d'AVK : *International Normalized Ratio* (INR) ;
- compris entre 2 et 3, parfois maintenu entre 3 et 4,5 ;
- le risque hémorragique augmente avec l'INR de façon exponentielle au-dessus de 3 0 ;

Fiche Dernier tour

- Réversible : AINS (flurbiprofène *Cebutid*).

Effets indésirables :

Ils sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- Intolérance gastrique pouvant aller jusqu'à l'hémorragie digestive, haute principalement 0.
- Réaction allergiques.

Usage et précautions d'emploi :

- indications thérapeutiques :
  - prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose ;
  - doses préconisées : entre 75 mg et 325 mg/j ;
- interaction et association :
  - augmentation du risque hémorragique en association avec les héparines et les antivitamines K ;
  - une inhibition des effets bénéfiques des IEC est discutée.

Inhibiteurs de la voie de l'ADP

Dipyridamole (*Persantine*), ticlopidine (*Ticlid*), clopidogrel (*Plavix*).

Dipyridamole :

- inhibe la production d'ADP par les plaquettes ;
- n'est efficace qu'en association avec l'aspirine ou avec les antivitamines K ;
- vasodilatateur coronaire à forte dose.

Ticlopidine et clopidogrel :

- inhibent la fixation de l'ADP sur son récepteur plaquettaire ;
- principalement utilisés après mise en place de *stent* intra-coronaire.
- effets indésirables :
  - risque hémorragique ;
  - rare neutropénie 0 (agranulocytose surtout avec ticlopidine) ou thrombocytopénie ;
  - hémorragies digestives 0, même si le risque est théoriquement plus faible qu'avec l'aspirine ;
  - élévation des transaminases.

Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène sur les plaquettes

Abciximab (Réopro) *:*

- anticorps monoclonal inhibant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes ;
- bolus intraveineux suivi d'une perfusion ;
- traitement adjuvant chez des patients subissant des angioplasties et athérectomies à haut risque en association avec l'aspirine et l'héparine ;
- risque hémorragique et thrombopénique 0.

Eptifibatide (Integriline) *tirofiban* (Agrastat) *:*

- peptides synthétiques, à haute affinité pour les récepteurs GPIIb/IIIa ;
- effets moins puissants que ceux de l'abciximab et réversibles à l'arrêt de la perfusion ;
- indication et risques, *cf. Abciximab*, ci-dessus.

ITEM 181

Iatrogénie. Diagnostic et prévention

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Identifier le caractère iatrogène de manifestations pathologiques.
- Prendre en compte et prévenir le risque iatrogène lors d'une décision médicale.
- Expliquer les objectifs et les principes du fonctionnement de la pharmaco- et de la matériovigilance.

LIENS TRANSVERSAUX

ITEM 1 La relation médecin-malade.

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

ITEM 170 La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.

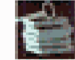
ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 172 Automédication.

Sujet tombé aux ECN : 2005



- **2005**, dossier n° 2 : voir p. 202.

CONSENSUS 

- Bonnes pratiques de pharmacovigilances, recommandations Afssaps, avril 2005, http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/5010.pdf.
- Décret n° 2004-99, 29 janvier 2004, relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique, qui met à jour le décret de 1995.
- Décret n° 96-32, 15 janvier 1996, relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le Code de la santé publique.

POUR COMPRENDRE...

Points-clés

- La iatrogénie est la survenue d'un événement non désiré pour le patient, suite à une intervention médicale.
- Elle constitue un problème majeur de Santé publique en terme de morbimortalité (décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité, prolongation du temps d'hospitalisation) et se traduit sur le plan socioéconomique par un coût élevé et une grande
0 souffrance pour le patient.
- Une partie de la iatrogénie médicamenteuse est évitable et constitue les erreurs médicamenteuses.

Définitions

- Le terme « iatrogénie » provient du grec *iatros* = « médecin » et de *gene* = « cause ».
- La iatrogénie se définit donc comme un événement causé par une intervention médicale.
- En 1998, le Haut comité de la Santé publique a défini la iatrogénie comme : « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une
0 négligence ».
- 0 Cette définition englobe les différents acteurs de la santé (médecins, pharmaciens,
0 infirmier[e]s), mais également le patient qui peut être à l'origine d'une iatrogénie par automédication ITEM 172.
- Le champ de la iatrogénie s'applique aux :
  - médicaments (pharmacovigilance) ;
  - dispositifs médicaux (matériovigilance) ;
  - infections nosocomiales (infectiovigilance) ;
  - transfusions sanguines et produits dérivés du sang (hémovigilance) ;
  - actes invasifs médico-chirurgicaux, qui ne relèvent d'aucun système de notification.

> **Les infections nosocomiales (infectiovigilance) et les produits sanguins (hémovigilance) sont développés spécifiquement dans les** ITEMS 91 et 178.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DU RISQUE IATROGÈNE MÉDICAMENTEUX

A. L'étude du risque iatrogène se heurte à plusieurs difficultés

■ Les définitions diverses de la iatrogénie sont parfois sources de confusion.

■ Les causes de iatrogénie sont multiples, variées, parfois rares ou de survenue tardive.

■ Les méthodologies utilisées sont très variables.

■ Les difficultés d'imputabilité (voir page 239, Intérêts et limites).

■ La iatrogénie est souvent considérée comme un sujet tabou par les professionnels de santé.

B. Données épidémiologiques

■ La plupart des données épidémiologiques disponibles sur la iatrogénie proviennent d'études rétrospectives anglo-saxonnes :

- l'incidence de la iatrogénie se situe entre 4 et 17 % des patients hospitalisés ;
- 27 à 51 % des événements sont considérés comme évitables ;
- 5 à 14 % sont à l'origine d'un décès ;
- 16 à 44 % des événements ont abouti à une incapacité d'au moins 1 mois ;
- la iatrogénie est la 8e cause de mortalité aux États-Unis ;
- le coût total est évalué à 38 milliards de dollars, soit 4 % des dépenses de santé.

■ Les sources d'information actuellement disponibles en France ne permettent pas de disposer d'une connaissance globale du risque iatrogène, nécessaire à la définition d'une politique d'ensemble.

■ Face à ce constat, la DGS (Direction générale de la santé) et la DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) ont lancé une enquête épidémiologique pilote en région Aquitaine. Cette étude préliminaire montre que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature :

- Le taux d'incidence d'un événement iatrogène grave est estimé de 10 % à 15 % ;
- 50 % des événements seraient évitables ;
- 55,3 % sont liés à des erreurs de surveillance, à des erreurs d'administration, ou à un défaut d'observance ;
- 33 % sont liés à des indications erronées ;
- 11,6 % sont liés à des retards de la mise en œuvre du traitement ;
- 40 % sont survenus avant l'hospitalisation.

■ Selon le colloque ENEIS, les séjours causés par un effet indésirable grave peuvent être estimés dans une fourchette de 315 à 440 000 par an dont 125 000 à 205 000 pourraient être évitables.

1. Risques liés à la fragilité des personnes soignées

a) Âges extrêmes

Les personnes âgées, les sujets de très jeune âge, les nouveau-nés et en particulier les prématurés sont des populations plus exposées au risque iatrogénique.

b) Pathologies associées

Ex. : mononucléose et allergie cutanée à la pénicilline.

Ex. : insuffisance hépatique ou rénale avec le métabolisme ou l'élimination d'un médicament.

c) Nombre et sévérité de pathologies traitées

d) Polymorphismes génétiques

Ex. : anémie hémolytique induite par les antipaludéens chez les patients déficitaires en G6PDH .

Ex. : surdosage avec la codéine chez les métaboliseurs CYP2D6 ultrarapides.

e) Antécédents iatrogènes et risque de récidive

Ex. : allergie à la pénicilline.

2. Risques liés aux pratiques médicales

a) Nombre de médicaments reçus ; prescripteurs et ordonnances simultanés

- Risque d'interaction physico-chimique :
  - *ex. :* incompatibilité physicochimique entre ceftriaxone et sels de calcium IV ;
  - *ex. :* incompatibilité physicochimique entre héparine et la vancomycine.
- Risque d'interaction médicamenteuse ITEM 171 :
  - pharmacocinétique (*ex. :* AINS et antivitamines K) ;
  - pharmacodynamique (*ex. :* digitaliques et diurétiques hypokaliémiants).
- Risque de prescrire 2 médicaments ayant le même effet (*ex. :* automédication pratiquée par le patient à l'insu du médecin).

b) Type d'acte médical

Certains **actes médico-chirurgicaux (invasifs) ou certains traitements** sont de nature plus à risque que d'autres et peuvent être à l'origine d'une iatrogénie inévitable.

- *Ex. :* coronarographie, fibroscopie ;
- *Ex. :* administration IV ou chambre implantable *versus* voie orale ;
- *Ex. :* médicaments à marge étroite comme les digitaliques.

c) Qualité de l'organisation

De nombreuses études ont montré que la majorité des erreurs médicamenteuses sont davantage le fait de mauvais fonctionnements des systèmes que de mauvaises performances individuelles.

Ex. : surcharge de travail, environnement stressant, problème de transmission d'informations entre les différentes équipes soignantes (jour-nuit, hôpital-ville), formation insuffisante, insuffisance de règles écrites.

d) Qualité des pratiques professionnelles

Ex. : manque de formation, décisions diagnostiques ou thérapeutiques sans respect des recommandations, manque de communication ou d'information avec le patient ou les autres intervenants.

3. Risques liés aux pratiques médicales

a) Sexe

Les femmes, du fait de leur consommation médicamenteuse plus importante que celle des hommes, sont plus exposées au risque iatrogène.

b) Fréquence du recours aux soins

Le nombre de recours aux soins augmente, en particulier du fait du vieillissement de la population.

c) Niveau d'information du malade

- Si le niveau d'information est insuffisant, il y a un risque de mauvaise observance.
- Le défaut d'observance peut se manifester par :
  - une prise irrégulière du traitement ;
  - une prise du traitement de manière inadaptée.

C. Imputabilité du caractère iatrogène à l'événement observé

1. imputabilité d'un effet indésirable (= événement iatrogénique inévitable)

- L'imputabilité d'un effet indésirable est prise en charge par **le système de la pharmacovigilance**.
- Chaque notification spontanée est **analysée individuellement** par le Centre régional de pharmacovigilance concerné pour **établir un lien de causalité éventuel** entre l'événement et le médicament suspecté.
- La mesure de l'imputabilité se fait par une méthode standardisée, garantissant une bonne reproductibilité d'un évaluateur à l'autre.
- La méthode officielle française (méthode « Bégaud ») est d'utilisation obligatoire en France (*Bulletin officiel* du ministère de la Santé, n° 84/50, 24 janvier 1985).
- Elle combine 3 critères « chronologiques » et 3 critères « sémiologiques » (imputabilité intrinsèque), et elle est accompagnée d'un score bibliographique (imputabilité extrinsèque).

a) Critères chronologiques = [C]

- Caractère évocateur du délai d'apparition (*challenge*) :
  - très suggestif ;

La combinaison des 3 critères sémiologiques et des 3 critères chronologiques aboutit à un score global d'imputabilité intrinsèque [I] à 5 niveaux :

- I4 : imputabilité très vraisemblable ;
- I3 : imputabilité vraisemblable ;
- I2 : chronologie plausible ;
- I1 : chronologie douteuse ;
- I0 : chronologie paraissant exclue.

N.B. : l'imputabilité intrinsèque doit être effectuée de manière indépendante pour chaque médicament.

d) Calcul de l'imputabilité extrinsèque = [B]

Il s'agit du score bibliographique. Il traduit le niveau de notoriété d'un effet indésirable.

Le score bibliographique est à 4 niveaux :

- B3 : effet notoire du médicament largement décrit dans un des livres de référence ;
- B2 : effet non notoire publié seulement 1 ou 2 fois ou indirectement prévisible ;
- B1 : effet non décrit conformément aux définitions B2 et B3 ;
- B0 : aucune mention antérieure.

e) Intérêt et limites

- Ce système d'imputabilité est très performant comme **système d'alerte**.
- Néanmoins, **il n'évalue pas** la **dangerosité du médicament** dans l'absolu, ni l'importance du **risque** induit par ce médicament dans une **population**.
- D'autre part, les systèmes de déclaration n'identifient qu'une **faible proportion des événements**.

2. Imputabilité d'une erreur médicamenteuse (= événement iatrogénique évitable)

- Il n'existe pas pour les erreurs médicamenteuses de système de notification comme pour les effets indésirables.
- Cependant la loi de mars 2002 rend désormais la déclaration de la iatrogénie obligatoire. Cette même loi oblige le médecin à tenir informé le patient de la survenue d'un accident médical.
- Le comité d'experts de l'étude pilote en région Aquitaine a proposé une échelle d'évaluation de la iatrogénie et de son évitabilité :

V. PHARMACOVIGILANCE



A. Définition

Selon l'article R. 5 144-1 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique, « la pharmacovigilance a pour objet **la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments** et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret 69-104 du 3 février 1969. »

B. Champs d'action

Selon l'article R. 5 144-2 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique, les champs d'action de la pharmacovigilance sont :

- « le **signalement des effets indésirables** mentionnés à l'article R. 5 144-1 et le recueil des informations les concernant ;
- **l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation** de ces informations dans un but de prévention ;
- **la réalisation de toutes études et travaux** concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».

C. Organisation nationale du système de pharmacovigilance

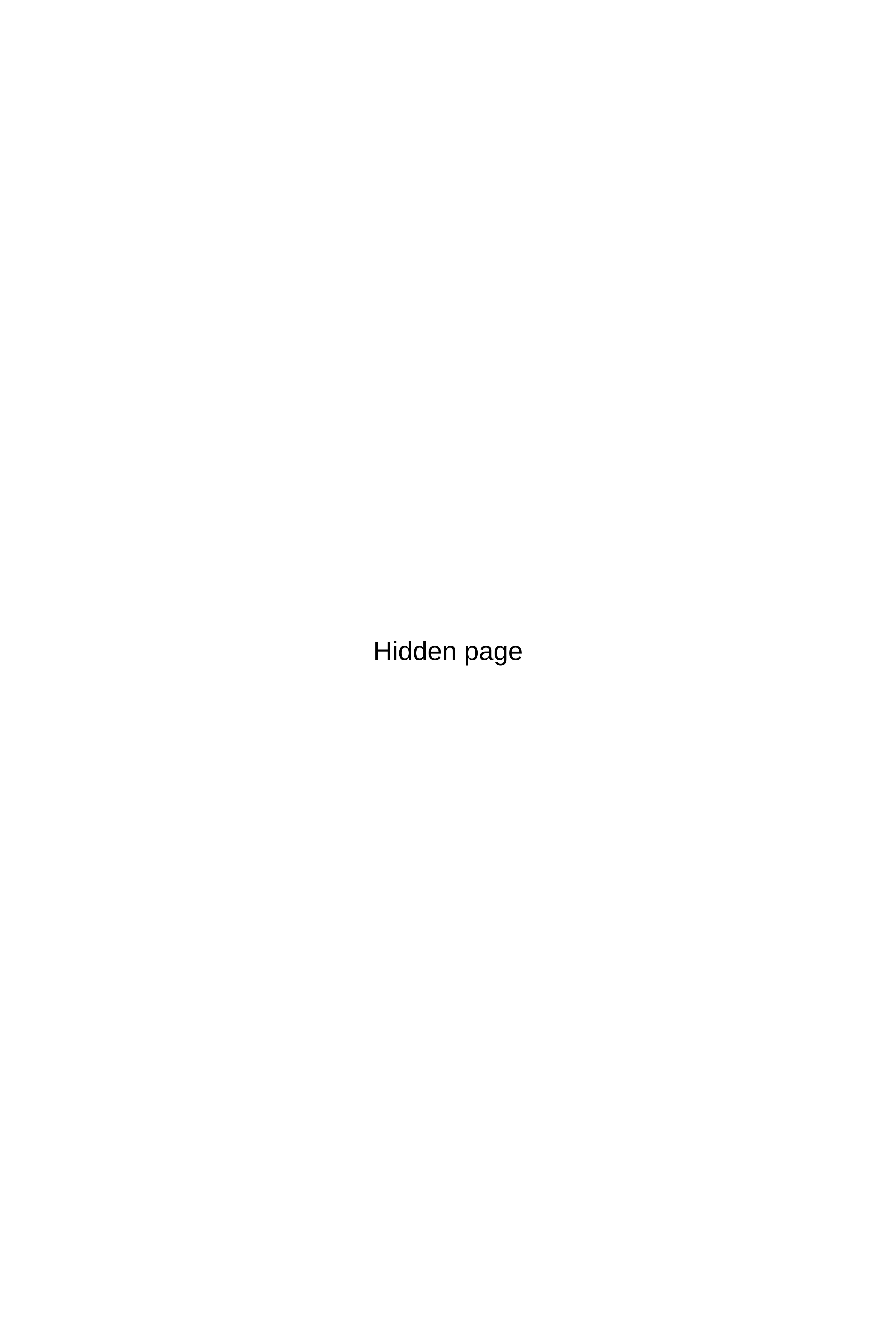
Le système national, basé sur la notification spontanée des effets indésirables graves ou inattendus des médicaments, est organisé en 2 échelons :

- **central** pour les décisions administratives et politiques ;
  - Afssaps (unité de pharmacovigilance), Commission nationale de pharmacovigilance et Comité technique.
- **régional** pour les missions d'évaluation :
  - 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
  - Ils ont pour mission de recueillir, d'enregistrer, d'évaluer les déclarations et les informations relatives aux effets indésirables, et de conduire les enquêtes et travaux demandés par l'Afssaps.

D. Procédure de déclaration en pharmacovigilance

1. Qui déclare et que déclarer ? (Art R. 5 144.19 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique)

- Les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens) ont l'obligation de déclarer de façon immédiate tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit à usage humain. 0 0


Hidden page

- Un échelon central :
  – Afssaps et Commission nationale de matériovigilance ;
  – son rôle est de centraliser et d'enregistrer les notifications émises par les correspondants locaux et/ou les fabricants ;
  – Il a un pouvoir décisionnel sur les mesures correctives (*ex. :* retraits de lots)
  – il émet des avis pour informer les intervenants.
- Un échelon local (établissement de santé ou fabricant) :
  – il est constitué par : le correspondant local matériovigilance, les fabricants, les utilisateurs et les tiers ;
  – le correspondant local de matériovigilance a un rôle de notification et de vérification de l'application des retraits de lots.

E. Procédure de déclaration en matériovigilance

1. Qui déclare ?

- Toute personne ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident, est susceptible de déclarer.
- Cela concerne : les **fabricants** (article R. 665-5), les **utilisateurs** ou même une **tierce personne** (article R. 665-52) d'après le décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le Code de la santé publique.

2. Que déclarer ?

a) Incident ou risque d'incident grave D

- La gravité d'un incident est définie par l'article L. 665-6 du Code de santé publique : incidents « qui ont entraîné ou susceptibles d'entraîner la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers ».
- La déclaration revêt alors un **caractère obligatoire** et doit être **effectuée sans délais.**

b) Incident ou risque d'incident non grave ou non voulu O

La déclaration est facultative et est effectuée de manière trimestrielle par le correspondant local.

3. À qui déclarer ?

Les fiches de signalement sont à adresser au correspondant local de matériovigilance.

4. Comment déclarer ?

La fiche de déclaration officielle (CERFA n° 10246*02) peut être téléchargée sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante : http://www.sante.gouv.fr/cerfa/dispo_med/amaterio20.pdf

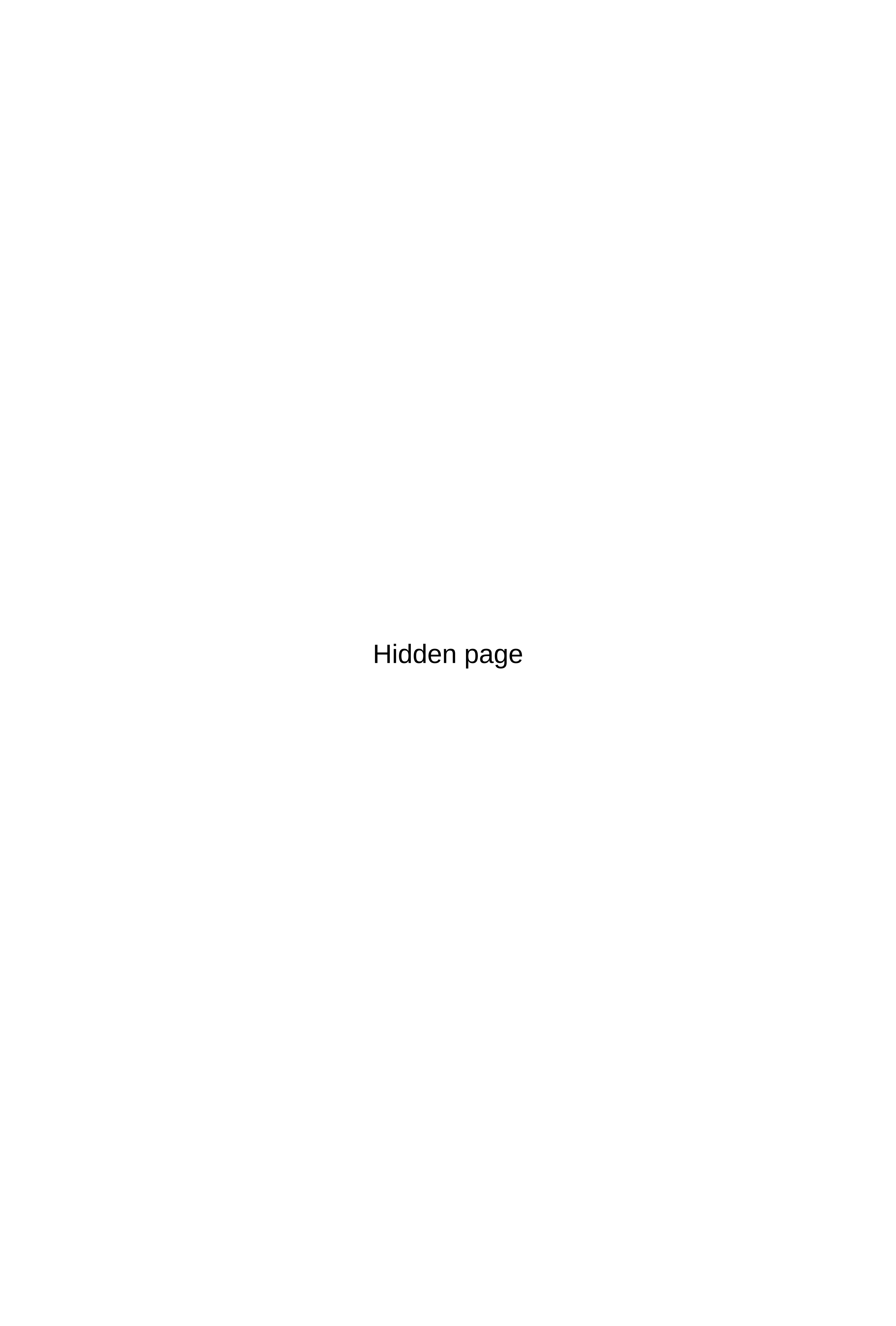
Index

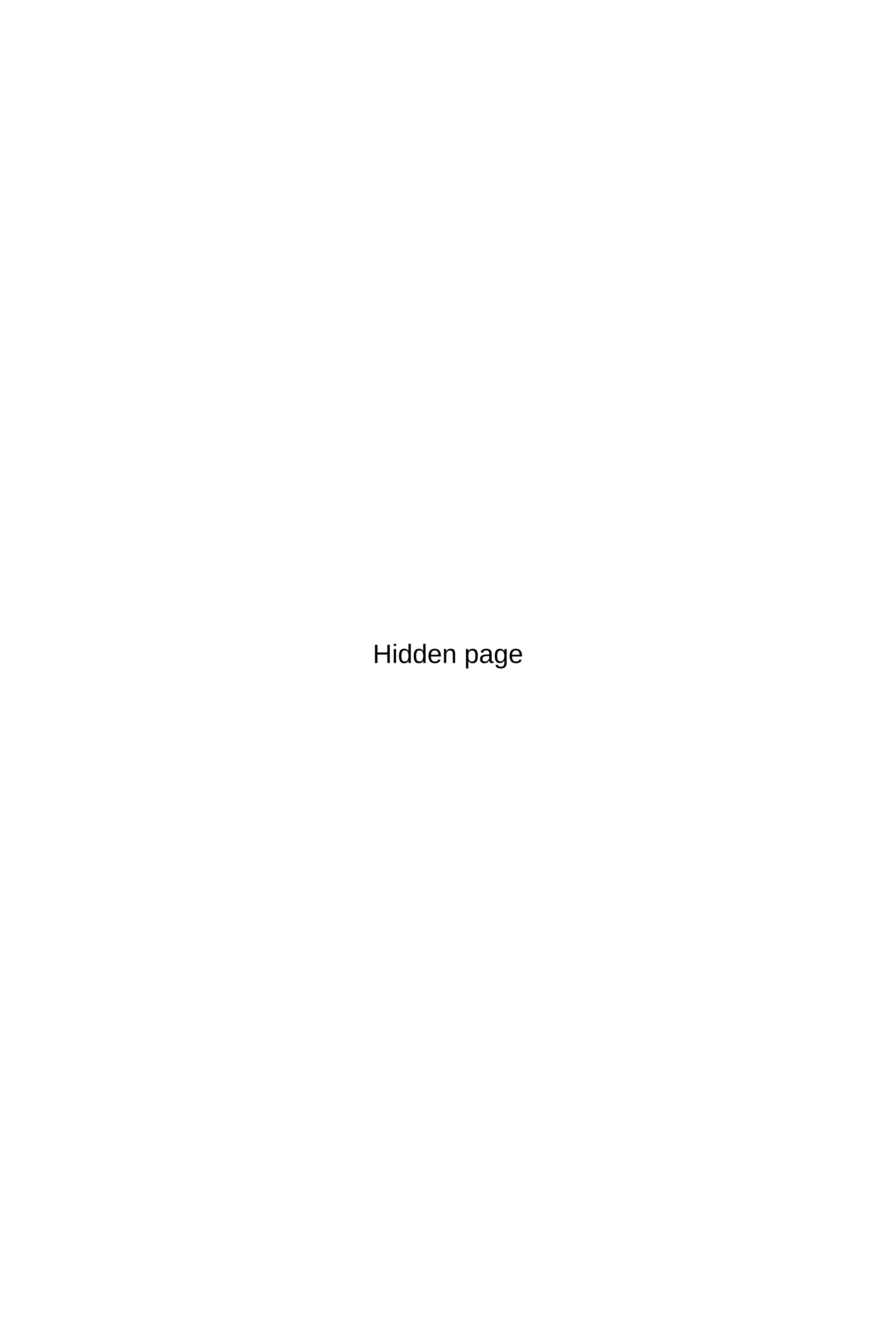
B

C

S

T


Hidden page


Hidden page

Médecine légale
Médecine du travail

M. Coffy

Pharmacologie

M. Bardou, F. Goirand, F. Lirussi

L'OUVRAGE

Cet ouvrage de cours synthétique traite l'ensemble des items de **médecine légale**, **médecine du travail** et de **pharmacologie** figurant au **programme de DCEM2-DCEM4**.
Chaque chapitre, consacré à un item, est rédigé suivant un plan identique, original, clair et très didactique qui facilite l'**apprentissage**.
Chaque item comprend les éléments systématiques suivants :
- les conférences de consensus, d'experts et les recommandations existantes ;
- des **schémas**, des **algorithmes** et de l'**iconographie** ;
- des **encadrés** sur les notions importantes ;
- des repères permettant d'identifier les sujets déjà tombés au concours de l'internat et aux ECN (depuis 1995), clairement indiqués en regard du thème tombé avec leur date et un court résumé des Annales ;
- des renvois transversaux vers les autres items du programme (intra- et interdisciplinaires) ;
- les « zéros » aux questions ;
- une « Fiche Dernier tour » qui propose un résumé de l'item pour une révision complète et rapide de celui-ci.

LE PUBLIC

Les étudiants de DCEM qui souhaitent se préparer efficacement aux Épreuves Classantes Nationales.

LES AUTEURS

Maud Coffy est interne en médecine du travail et médecine légale des hôpitaux de Paris.
Marc Bardou est professeur des universités, praticien hospitalier, unité de pharmacologie clinique, centre d'investigations cliniques, CHU de Dijon.
Françoise Goirand est maître de conférence des universités, praticien hospitalier, laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU de Dijon.
Frédéric Lirussi est praticien hospitalier, laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU de Dijon.

Pour vous préparer aux ECN
retrouvez tous les items et les ouvrages de DCEM
sur www.masson.fr

978-2-294-05604-8
9 782294 056048